

Aus der Klinik für Strahlenmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Behandlung von Uterusmyomen mit magnetresonanztomographisch
gesteuertem fokussiertem Ultraschall. Eine Untersuchung zu Durchführbarkeit
und Verträglichkeit

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Linda Schuster

aus Freital

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. W. Oestmann
 2. Prof. Dr. med. H. Kentenich
 3. Prof. Dr. med. M. Galanski

Datum der Promotion: 4.2.2005

Für meine Eltern
gewidmet in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

| | |
|---|----|
| 1.1. Allgemeine Einführung | 1 |
| 1.2. Fokussierter Ultraschall, Erläuterung und bisherige Anwendungen | 2 |
| 1.2.1. Neurochirurgie | 2 |
| 1.2.2. Ophthalmologie | 3 |
| 1.2.3. Urologie | 3 |
| 1.2.4. Weitere onkologische Anwendungen | 4 |
| 1.2.5. Neue Ansätze | 5 |
| 1.3. MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall | |
| 1.3.1. Warum Kombination MRT und fokussierter US ? | 5 |
| 1.3.2. Vorarbeiten und tierexperimentelle Studien | 6 |
| 1.3.4. Anwendung am Menschen | 8 |
| 1.4. Uterusmyome | |
| 1.4.1. Definition | 9 |
| 1.4.2. Epidemiologie | 10 |
| 1.4.3. Risikofaktoren | 10 |
| 1.4.4. Ätiologie | 11 |
| 1.4.5. Pathologie | 13 |
| 1.4.6. Klinik (Symptome) | 13 |
| 1.4.7. Diagnostik | 14 |
| 1.4.8. Differentialdiagnostik | 15 |
| 1.5. Bisherige Behandlungskonzepte bei Uterusmyomen | |
| 1.5.1. Operative Behandlungskonzepte | 15 |
| 1.5.1.1. Hysterektomie | 15 |
| 1.5.1.2. Myomektomie | 16 |
| 1.5.1.3. Myolyse | 17 |
| 1.5.2. Nichtoperative Behandlungskonzepte | |
| 1.5.2.1. Embolisation | 18 |
| 1.5.2.2. Medikamentöse Therapie | 18 |

2. Zielsetzung der Arbeit / Fragestellung

20

3. Material und Methoden

21

| | |
|---|----|
| 3.1. Studienmodalitäten | |
| 3.1.1. Einschlusskriterien | 21 |
| 3.1.2. Ausschlusskriterien | 21 |
| 3.2. Geräteaufbau | 22 |
| 3.3. Ultraschalleinheit | 23 |
| 3.4. Durchführung | 24 |
| 3.4.1. Gynäkologische Voruntersuchung | 24 |
| 3.4.2. Evaluation und Bildgebung vor der Behandlung | 24 |
| 3.4.3. Behandlung | 25 |
| 3.4.4. Nachkontrolle | 29 |
| 3.4.5. Krankenhausaufnahme und Operation | 30 |
| 3.4.6. Histologische Auswertung | 30 |
| 3.4.7. Volumenmessung und statistische Auswertung | 31 |
| 3.5. Temperaturmessung mittels MRT | 32 |
| 3.5.1. Modelle der thermischen Gewebeerstörung | 32 |

| | |
|---|----------|
| 3.5.2. T1 Methode | 33 |
| 3.5.3. D Methode | 34 |
| 3.5.4. Kontrastmittelmethode | 35 |
| 3.5.5. Protonenresonanzfrequenzmethode | 35 |
| 3.6. Durchführung der Temperaturmessung | 36 |
| 3.7. Patientenüberwachung während der Behandlung | 37 |
| 4. Ergebnisse | 39 |
| 4.1. Patientenkollektiv | 39 |
| 4.1.1. Alter | 39 |
| 4.1.2. BMI | 39 |
| 4.1.3. Gynäkologische Untersuchung | 40 |
| 4.1.4. Gravidität und Parität | 40 |
| 4.1.5. Symptomatologie | 41 |
| 4.1.6. Vorausgegangene Behandlungen der Myome | 41 |
| 4.1.7. Begleitpathologien | 41 |
| 4.1.8. HK-Werte | 41 |
| 4.2. Auswertung des Evaluations-MRT | 42 |
| 4.3. Behandlung | 42 |
| 4.3.1. Abgeschlossene Behandlungen | 42 |
| 4.3.2. Dauer der Behandlung | 43 |
| 4.3.3. Anzahl der Sonifikationen | 45 |
| 4.3.4. Temperatureffektauswertung | 45 |
| 4.4. Verträglichkeit der Behandlung | 47 |
| 4.4.1. Sedierungs- und Analgesiebedarf | 47 |
| 4.4.2. Schmerzen und Nebenwirkungen während der Behandlung | 48 |
| 4.5. Verlaufkontrolle | 48 |
| 4.5.1. Perfusionsdefekt | 49 |
| 4.5.2. Ödem und Gewebsschädigung angrenzender Strukturen | 49 |
| 4.5.3. Schmerzen und Nebenwirkungen nach der Behandlung | 50 |
| 4.5.4. Benötigte Medikamente nach der Behandlung | 50 |
| 4.5.5. Auswertung des Patientenfragebogens | 51 |
| 4.6. Operation | 52 |
| 4.7. Pathologische Auswertung | 53 |
| 4.7.1. Größe und Gewicht des Hysterektomiepräparates | 53 |
| 4.7.2. Charakteristika der Myome | 53 |
| 4.7.3. Makroskopische und Mikroskopische Auswertung des Behandlungsareals und des umgebenden Gewebes | 54 |
| 4.7.3.1. Bewertung Endometrium, Myometrium und Serosa | 55 |
| 4.7.3.2. Behandeltes Myom | 55 |
| 4.8. Vergleichende Auswertung von Behandlungsareal, Perfusionsdefekt und Nekrosezone | 57 |
| 5. Diskussion | 62 |
| Zusammenfassung | 81 |
| Literaturverzeichnis | 83 |
| Anhang | I-IV |

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Leiomyome des Uterus sind die häufigsten Tumore des weiblichen Genitale. Sie finden sich klinisch bei 20-30% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Erst mit dem Auftreten von Beschwerden wie Blutungsstörungen, Schmerzen, Druck auf Nachbarorgane, reproduktiver Dysfunktion sowie bei Wachstumstendenz erlangen sie Krankheitswert. Nach wie vor stellt die abdominale und vaginale Hysterektomie die häufigste therapeutische Maßnahme dar.

Durch sowohl gesellschaftliche Veränderungen als auch die Entwicklung von alternativen Behandlungen hat sich in den letzten Jahrzehnten das Bewusstsein der Patientinnen hinsichtlich der fertilitätserhaltenden Therapiemethoden gewandelt. Umgestaltungen in der Lebensplanung brachten es mit sich, dass dreißigjährige Erstgebärende schon eher die Regel, denn die Ausnahme sind. Selbst gegen Ende der reproduktiven Phase werden von einigen Frauen noch Schwangerschaften angestrebt, in einem Alter, in dem auch die Myomhäufigkeit erfahrungsgemäß zunimmt. Allerdings wünschen zunehmend auch Frauen, die ihre Familienplanung bereits abgeschlossen haben, eine organerhaltende und möglichst wenig oder nicht invasive Therapie. Gründe hierfür sind befürchtete Folgeerscheinungen der Hysterektomie, wie Descensusprobleme und Harninkontinenz, aber auch emotionale und psychologische Beweggründe, wie eine Beeinträchtigung des Sexuallebens und der Verlust der Gebärmutter als Symbol der „Weiblichkeit“ scheinen eine Rolle zu spielen.

MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall (HIFUS) ist ein nicht invasives Therapiesystem das Ultraschallenergie - unter Steuerung und Kontrolle der Kernspintomografie - zur Thermoablation von Tumoren appliziert, ohne dabei Gewebe zu verletzen, das zwischen dem Eintrittspunkt (Haut) und dem gewünschten Behandlungsareal liegt. Fokussierter Ultraschall als Therapieoption ist schon seit 60 Jahren bekannt. Bisher war diese Methode allerdings durch mangelnde Steuerungs- und Überwachungsmöglichkeiten in der Anwendung limitiert. Durch die Kombination mit Bildgebungsverfahren wie der Magnetresonanztomografie, die eine exakte Steuerung und Dosimetrie ermöglichen, wird HIFUS seit 1995 in Studien auf Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht. Diese Arbeit soll dieses neue Behandlungskonzept in Verbindung mit der Behandlung von Uterusmyomen vorstellen und eine Aussage über Durchführbarkeit und Verträglichkeit dieser Methode bei Frauen mit symptomatischen Leiomyomen des Uterus machen.

1.2. Fokussierter Ultraschall, Erläuterung und bisherige Anwendungen

Fokussierter Ultraschall ist eine nicht invasive Methode zur Thermoablation von Geweben. Bei der Anwendung von Ultraschall wird ein Teil der eingestrahlten Energie in Wärme umgewandelt. Diesen im Rahmen von diagnostischen Anwendungen unerwünschte Effekt macht man sich bei der therapeutischen Anwendung zu Nutze. Durch Fokussierung des eingestrahlten Ultraschalls auf ein kleines Zielvolumen, kann im Gewebe innerhalb weniger Sekunden eine Temperatur von 55-90 °C erreicht werden. Dies führt in einem scharf umschriebenen Areal zur Denaturierung von Proteinen und irreversibler Zellschädigung, ohne das umgebende Gewebe zu schädigen. Sowohl Strukturproteine als auch Enzyme sind sensibel für eine Temperaturerhöhung ab ca. 56-60°C und verlieren ihre Tertiärstruktur, die dann wiederum wieder die Zellfunktion beeinträchtigt. Diese so genannte Thermoablation unterscheidet sich von dem Effekt der Hyperthermie, bei der nur Temperaturen von 41°C- 44° über einen Behandlungszeitraum von 30 bis 60 Minuten erzeugt werden und die einen selektiveren Effekt auf maligne Zellen denn auf normale Zellen hat (Overgaard 1989).

1.2.1. Neurochirurgie

Die erstmalige Anwendung von fokussiertem Ultraschall zu Behandlungszwecken geschah im Jahre 1942 durch Lynn und Kollegen (Lynn 1942) im Rahmen neurochirurgischer Forschung. Sie unternahmen den Versuch durch die Kalotte hindurch wärmeinduzierte Läsionen in einem Katzenhirn zu erzeugen. Berichtet wurde über eine dadurch entstandene Hämorrhagie und kleine Nekrosezone. Allerdings entstand durch die Schallabsorption und Ablenkung im Bereich der Kalotte ein erheblicher Defekt. Im Gehirn selbst fanden sich nur kleine Läsionen, der größte Schaden entstand an der Eintrittsstelle des Ultraschalls (Lynn 1944). Weiterentwickelt wurde die Methode in den 50iger Jahren von William Fry in Illinois. Er konnte zeigen, dass die weiße Substanz des Katzensgehirns anfälliger gegenüber Ultraschall war als die graue Substanz. Sie benötigt aufgrund des niedrigeren Absorptionskoeffizienten 30% mehr Energie um eine in der weißen Substanz vergleichbare Läsion zu erzeugen (Fry 1955). Lele untersuchte die Beziehung zwischen der Größe der Läsion und der Ultraschalldosis in verschiedenen Gebieten des Gehirns. Er fand dabei eine deutliche Abhängigkeit der erzeugten Temperatur von der intrakraniellen Blutzirkulation. Verwendet wurde eine einfache Ultraschallimpulswandler/Linsenkombination die bei einer Frequenz von 2,7 MHz arbeitete und Intensitäten von 250–1050 Wcm⁻² erreichte (Lele 1967). Ähnliche Ergebnisse erlangten auch Lele, Warwick und Pond mit dem von ihnen erstmalig

verwendeten schalenförmigen Applikator zur Fokussierung des Ultraschalls (Lele 1967; Warwick and Pond 1968) .

1960 wurde über die Behandlung von 50 Patienten mit einem Morbus Parkinson publiziert (Fry 1960). Nach Kraniotomie applizierte man unter Lokalanästhesie fokussierten Ultraschall auf die Substantia nigra und den Linsenkern. Laut der Publikation wurden die Symptome erfolgreich behandelt. Dennoch wurde diese Methode nicht weiterentwickelt, vermutlich wegen des aufwendigen Verfahrens und der Entwicklung des Medikaments L-Dopa als Therapie des Morbus Parkinson.

1.2.2. Ophthalmologie

Der Schwerpunkt der Anwendung fokussierten Ultraschalls in der Ophthalmologie bildete die Behandlung des Glaukoms (Coleman, Lizzi et al. 1985; Valtot, Kopel et al. 1989; Valtot, Kopel et al. 1992). Therapeutischer fokussierter Ultraschall erzeugt eine erwünschte lokale Destruktion des Ciliarepithels und eine Verdünnung der Sklera. Man erreichte in Studien eine Senkung des intraokularen Druckes um 47%. Nach einer Nachkontrollzeit von 33 Monaten hatten 65% der Patienten einen intraokulären Druck von 20 mmHg oder weniger (Valtot, Kopel et al. 1995). In einer anderen Studie wurde nach einem Jahr in 79,3% eine Normalisierung des Augeninnendruckes erreicht (Silverman, Vogelsang et al. 1991). Trotz der Erfolge der Forschungsteams in Paris und New York, hat sich diese Methode nicht weiter durchgesetzt, vermutlich durch das Aufkommen der konkurrierenden Lasertherapie.

1.2.3. Urologie

Fokussierter Ultraschall ist für die Anwendung in der Urologie gut geeignet, da potentielle Behandlungsstellen gut zugänglich sind, zum einen transrektal oder zum anderen transabdominal durch die volle Blase. In Studien (Vaughan, ter Haar et al. 1994) wurde gezeigt, dass bei perkutaner Anwendung ausgewählte Bezirke der Blasenwand behandelt werden konnten, ohne die benachbarten Strukturen zu verletzen. Es wurden Studien zur Behandlung oberflächlicher Blasentumoren durchgeführt (Vallancien, Chartier-Kastler et al. 1993), sowie im Tierexperiment die Behandlung von Nierentumoren demonstriert (Adams, Moore et al. 1996).

Ein Gebiet in der Urologie, zu dem viele Studien durchgeführt worden sind, ist die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Ziel der Anwendung ist die Verkleinerung des Volumens der Prostata und eine dadurch erzielte Symptomlinderung. Die erstmalige Anwendung an Hunden führte zu einer Koagulationsnekrose im Zentrum der Prostata (Gelet,

Chapelon et al. 1993; Madersbacher, Pedevilla et al. 1995). Das transrektal eingeführte Ultraschallsystem wurde dabei in den meisten Studien gleichzeitig zur Behandlung und Bildgebung eingesetzt (Madersbacher, Kratzik et al. 1997; Beerlage, Thuroff et al. 1999; Gelet, Chapelon et al. 1999; Gelet, Chapelon et al. 2001).

Auch die Behandlung des Prostatakarzinoms mit fokussiertem Ultraschall wurde in klinischen Studien untersucht. Nach einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 18 Monaten lag der Behandlungserfolg (negative Kontrollbiopsien, fehlender Anstieg des Prostata spezifischen Antigens) bei 66% (Gelet, Chapelon et al. 2001). Die Ergebnisse konkurrieren mit denen nach einer Strahlentherapie und weitere Studien müssen zeigen, wie erfolgreich das Verfahren über längere Nachbeobachtungszeiten ist. Weitere Anwendungsgebiete in der Urologie sind die Behandlung von Nieren, Blasen- (Vaughan, ter Haar et al. 1994) und Hodentumoren (Madersbacher, Kratzik et al. 1998).

Im Tierexperiment wurde die Ablation des Nebenhodens als Alternative zur Vasektomie des Vas efferens durchgeführt. In der histologischen Auswertung zeigten die Nebenhoden Fibrosen und Hämorrhagien als Zeichen einer Okklusion (Roberts, Wright et al. 2002). Nachfolgende Studien, um die Azoospermie zu überprüfen, sind in Arbeit.

1.2.4. Weitere onkologische Anwendungen

Untersucht wurde die Anwendung von HIFUS mit Ultraschallkontrolle zur Ablation von Lebertumoren bei Schweinen. Ausgewertet wurden die Verträglichkeit der Behandlung und die histologischen Effekte anhand von Gewebebiopsien. Dabei zeigten sich gut abgrenzbare Nekrosen, und eine exzellente Tolerierung der Prozedur (Gignoux, Scoazec et al. 2003). Auch die Anwendung von HIFUS zur Ablation von Nierengewebe ist kürzlich beschrieben worden, befindet sich allerdings auch noch im Anfangsstadium (Paterson, Barret et al. 2003). Eine deutsche Forschungsgruppe aus Mannheim behandelte erstmalig einen Patienten mit drei Nierenzellkarzinomen in einer Niere. Nach 6-monatiger Nachkontrolle stellte man eine Schrumpfung des am unteren Nierenpol gelegenen Tumors fest, der am oberen Pol lokalisierte Tumor zeigte keine Veränderung, was auf die Absorption durch die Rippen zurückgeführt wurde (Kohrmann, Michel et al. 2002).

Um die Wirksamkeit von HIFUS zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu untersuchen, wurden von Wang und Sun 15 Patienten im Rahmen einer Studie behandelt. Die Behandlung wurde als sicher und durchführbar beschrieben. Sie zeigte sich als wirksam hinsichtlich der Zerstörung des Karzinoms und der Linderung der Abdominalschmerzen. Eine Erhöhung der „Natürlichen Killerzellen“ wurde als Nebenwirkung festgestellt (Wang and Sun 2002).

In England wurde eine Phase I Studie durchgeführt, mit dem Ziel, die Akzeptanz der Methode und mögliche Nebenwirkungen an verschiedenen Malignomen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu evaluieren. Behandelt wurden 14 Patienten mit malignen Neubildungen oder Metastasen in Leber, Niere oder Prostata. Die Methode stellte sich als sicher heraus und wurde von den meisten Patienten gut toleriert (Visioli, Rivens et al. 1999). In einer Untersuchung von Bataille et al. wurden die Effekte bei der lokalen Behandlung von Prostatatumoren, Lymphknoten- und Lungenmetastasen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass durch die Anwendung von fokussiertem Ultraschall kein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung besteht (Bataille, Vallancien et al. 1996).

1.2.5. Neue Ansätze

Als neuartiger Ansatz im Rahmen der Gentherapie wurde von Madio et al. eine Studie zur HIFUS-induzierten Genexpression und Synthese von Hitzeschockproteinen veröffentlicht (Madio, van Gelderen et al. 1998). Im Bereich des Fokus zeigten sich Änderungen in der Expression von Hsp 70 mRNA, die im angrenzenden unbehandelten Gewebe nicht nachgewiesen werden konnten. Ein weiteres vielversprechendes Forschungsgebiet von fokussiertem Ultraschall ist die Induktion einer Hämostase. Im Tierexperiment konnten Blutungen innerhalb einer Minute gestoppt werden (Vaezy, Martin et al. 2001).

Weiterhin wurde die Gewebeablation am Herzen mittels HIFUS als therapeutische Option bei der Behandlung von Arrhythmien beschrieben (Zimmer, Hynynen et al. 1995).

1.3. MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall

1.3.1. Warum Kombination von MRT und fokussiertem Ultraschall?

Ein wesentliches Problem der bisherigen Anwendungen bestand in der Kontrolle von Wirkort und erreichter Temperatur. Die Unsicherheit hinsichtlich Ort und applizierter Energie ist auf die so genannte Aberration des Ultraschalls im Gewebe zurückzuführen. Durch die je nach Gewebezusammensetzung unterschiedliche Schalllaufzeit, Reflexion und Absorption kommt es zu einer Verzerrung des Fokus. Die daraus resultierende Unschärfe führt zu einer mehr oder weniger großen Abweichung des Wirkortes vom Zielort und zu einem Energieverlust im Fokus. Bei den bisherigen Anwendungen ließ sich deshalb weder hinreichend genau vorhersagen, ob die in das Gewebe eingestrahlte Energie ausreicht, um am Zielort einen zur Thermoablation ausreichenden Temperaturanstieg zu bewirken, noch war eine Schädigung von umgebendem Gewebe sicher auszuschließen.

Erst die gleichzeitige Durchführung einer MR-Bildgebung, welche erstmals durch (Cline, Schenck et al. 1992) in dieser Kombination vorgeschlagen wurde, ermöglicht die exakte Lagekontrolle und Dosimetrie. Durch die Anwendung thermosensitiver Sequenzen ist es möglich, die Temperaturänderung am Zielort zu visualisieren. Dadurch können Ort und Intensität der Einwirkung während der Therapie genau kontrolliert und eine Schädigung des angrenzenden Gewebes vermieden werden (Hynynen, Vykhodtseva et al. 1997; Chung, Jolesz et al. 1999).

Mittels des von der Firma General Electric Medical Systems; USA (GE) entwickelten Systems einer Kombination aus einem herkömmlichen 1,5 Magnetresonanztomographen und eines in die Untersuchungs-liege integrierten Ultraschallapplikators wurden seit der ersten Installation eines Prototyps 1993 mehrere Studien zur Tumorbehandlung initiiert und durchgeführt. Die israelische Firma Insightec hat in Kooperation mit GE seit 1999 das ursprüngliche System weiterentwickelt und technische Barrieren überwunden. Im Jahr 2000 wurde das System Exablate 2000 eingeführt. Die Charité beteiligt sich seit 2001 als bisher einzige deutsche Institutionen an vier internationalen Multicenterstudien zur Behandlung von Uterusmyomen, sowie Fibroadenomen und Karzinomen der Brust. Weitere Anwendungen zur Behandlung von intrazerebralen Raumforderungen und Lebermetastasen sind in Entwicklung.

1.3.2. Vorarbeiten und tierexperimentelle Studien

Die Technik der Thermoablation mittels MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall basiert auf Vorarbeiten der Forschungsgruppe um Cline in Boston, Harvard University zum Nachweis von Temperatureffekten mittels T1-gewichteter SE Sequenzen an Gelphantomen und Muskelpräparate von Rindern. (Cline, Schenck et al. 1992; Cline, Schenck et al. 1993).

An männlichen Kaninchen (Darkazanli, Hynynen et al. 1993) und Hunden (Hynynen, Damianou et al. 1993; Hynynen, Darkazanli et al. 1993) wurde vor allem die Abstimmung der MR-Bildgebung zur Überwachung des Thermoeffektes und der Gewebsnekrose an Nieren und Oberschenkelmuskulatur weiterentwickelt.

Im Hinblick auf die klinische Relevanz von Lebertumoren und Lebermetastasen wurden Fibrosarkome in die Leber von Mäusen und Ratten implantiert, mittels MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall behandelt (Rowland, Rivens et al. 1997) und die MR-Bildgebung mit den elektronen- und lichtmikroskopischen Gewebeeffekten verglichen (Chen, ter Haar et al. 1999). Dabei zeigte sich eine gute Korrelation der Ausdehnung des Gewebedefektes zwischen MR-Bildgebung und histologischer Kontrolle.

Aufgrund der dem Menschen vergleichbaren Größenverhältnisse wurden von Daum et al. (Daum, Smith et al. 1999) Behandlungen an Leber und Nieren von Schweinen durchgeführt. Mit einer Sonifikation (Ultraschallapplikation) von 20 sec Dauer und einer mittleren Leistung von 200-300 W wurden Läsionen von 1-2cm³ im Lebergewebe und 0,5cm³ im Nierengewebe erreicht und histologisch ausgewertet. Es waren pyknotische Nuklei sichtbar, die auf eine erfolgreiche Gewebekoagulation hinweisen.

Erste Durchführbarkeitsstudien zur Verwendung von MRT-gestütztem Ultraschall am Gehirn wurden an 28 Kaninchen durchgeführt. MRT - Kontrollen nach Ultraschallapplikation wurden nach 48 Stunden, 10 und 23 Tagen angefertigt und das Zielgewebe histologisch aufgearbeitet (Hynynen, Vykhodtseva et al. 1997). 93% der Sonifikationen mit niedriger Leistung (3,5-17,5 W) konnten als Temperatureffekte auf den MRT Bildern visualisiert werden, verursachten jedoch keinen Gewebsschaden. Durch eine menschliche Kalotte wurde erstmals im Experiment sonifiziert, indem ex vivo Gewebe im Schädel platziert wurde und man dieses beschallte (Sun and Hynynen 1998). Weitere tierexperimentelle Studien folgten, in denen die Technik noch weiter ausreifte und das Gewebe jeweils nach jeder Behandlung histologisch untersucht wurde (Sun and Hynynen 1999; Vykhodtseva, Sorrentino et al. 2000). Dabei präsentierte sich eine sehr gute Korrelation zwischen der Höhe der mittels MRT gemessener Temperatur und dem Grad der Gewebeschädigung.

Neben der unmittelbaren Gewebsablation wurde auch der Einfluss der Ultraschallapplikation auf die Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke untersucht. Gehirngewebe von Kaninchen wurden an 4-6 Orten mit unterschiedlichen Frequenzen sonifiziert. Die Öffnung der Blut-Gehirnschranke konnte mittels Kontrastmittelanreicherung im Zielgewebe überprüft werden. Bei der Applikation von Ultraschall mit niedriger Leistung (0,2 W für 20 sec) wurde die Schranke ohne Zerstörung der umliegenden Neuronen geöffnet (Hynynen, McDannold et al. 2001).

Bei den meisten durchgeführten Untersuchungen zur Behandlung von Prostatatumoren und der Prostatahyperplasie wurde der transrektale Ultraschall, wie schon erwähnt, gleichzeitig zur Behandlung und Bildgebung eingesetzt. Um das Potential der MR-Bildgebung für eine Therapiekontrolle zu evaluieren wurde bei Hunden Tumorgewebe in den rechten Lappen der Prostata implantiert. Unter MRT-gestützter Thermometrie Kontrolle wurde der betroffene Prostatalappen mittels transurethral appliziertem Ultraschalls behandelt. Der Anteil koagulierten Tumorgewebes rangierte von 70 bis 100% und konnte sowohl mittels MR-Bildgebung als auch in der histologischen Kontrolle bestätigt werden. Die Kombination von

MRT und transurethraler Ultraschallapplikation hat in dieser Studie ihr Potential für eine selektive Gewebszerstörung gezeigt (Hazle, Diederich et al. 2002).

Im Bereich der Orthopädie und Rheumatologie wurden die Möglichkeiten einer nicht invasiven Synovektomie mittels HIFUS evaluiert. Zu diesem Zweck induzierte die Forschungsgruppe aus Boston um Foldes und Hynynen tierexperimentell eine künstliche Arthritis im Knie und behandelte anschließend die Synovia, den hypertrophischen Pannus mit Sonifikationen von 10 sec und 60 W (Foldes, Hynynen et al. 1999). Nach dieser partiellen Synovektomie konnten die Gewebeablation sowohl auf MRT-Aufnahmen als auch in der histologischen Auswertung nachgewiesen werden. Wenn sich die Ergebnisse bestätigen, könnte diese Methode einen möglichen Therapieansatz für die rheumatoide Arthritis darstellen.

Neben der Behandlung von Tumoren und Entzündungen wurde auch die Anwendung von fokussiertem Ultraschall zur gezielten Gefäßokklusion untersucht. Überprüft werden sollte die Hypothese, dass MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall eine reproduzierbare und anhaltende Okklusion der Nierenarterie erreichen kann (Hynynen, Damianou et al. 1995; Hynynen, Freund et al. 1996). Dazu wurde im Tierexperiment die Nierenarterie sonifiziert und danach die Perfusion angiographisch kontrolliert, wobei sich eine vollständige Hämostase nachweisen ließ. Die Studie zeigte, dass fokussierter Ultraschall das Potential zum nicht invasiven Arterienverschluss hat (Hynynen, 1996; Hynynen, Freund et al. 1996), und damit effektiv Blutungen kontrollieren und vaskuläre Malformationen behandeln könnte.

1.3.3. Anwendung am Menschen

Fibroadenom der Mamma

Erstmals gingen 1995 Studien mit Verwendung von MRT-gestütztem fokussiertem Ultraschall zur Ablation von Tumoren am Menschen in die Testphase. Es wurden Patientinnen mit einem Fibroadenom der Mamma behandelt (Hynynen, Freund et al. 1996). Langzeitergebnisse dieser Studien wurden im Jahr 2001 veröffentlicht (Hynynen, Pomeroy et al. 2001). Die Frauen wurden auf dem Bauch liegend im MRT Gerät behandelt. Nach der Behandlung wurden T1-gewichtete kontrastmittelgestützte Spin Echo Sequenzen der Mamma in sagitaler, transversaler und coronarer Ebene im MRT erstellt. In allen Fällen war eine Kontrastauslöschung (hypointenses Areal) im Post-Kontrast-Bild an der Behandlungsstelle zu erkennen, was als Zeichen einer Nekroseinduktion gewertet wird. Nach einem Follow-Up von bis zu 3 Jahren führte die Behandlung in 80% der Fälle zur kompletten Remission des Tumors. Die Forschungsgruppe misst ihren Ergebnissen insbesondere im Hinblick auf eine

zukünftige Therapie bei Karzinomen der Mamma große Bedeutung zu. Seit dem Beginn des Jahres 2002 beteiligt sich auch die Charité an der Untersuchung zur Durchführbarkeit und Sicherheit der Behandlung von Fibroadenomen der Mamma.

Auch eine weitere deutsche Forschungsgruppe beschäftigte sich mit der Behandlung von Fibroadenomen und dem Mammakarzinom und hat den ersten Fallreport vorgestellt (Huber, Jenne et al. 2001).

Mammakarzinom

Seit 2001 beteiligt sich die Charité zusammen mit vier anderen Zentren in den USA, England und Israel an einer Phase II Multizenterstudie zur Untersuchung der Durchführbarkeit und Verträglichkeit einer Behandlung von Karzinomen der Mamma mit MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall. Dazu werden Frauen mit stanziobiotisch gesichertem in situ Karzinom eingeschlossen, die bereit sind sich vor einer bevorstehenden Operation mit HIFUS behandeln zu lassen. Die Frauen werden auf dem MRT-Tisch auf dem Bauch gelagert. Unter der betreffenden Brust befindet sich der in ein Wasserbecken eingelassene Ultraschallapplikator. Während der gesamten Behandlung dient die MRT zur Lokalisation des Ultraschalls und zur Kontrolle des Therapieeffektes. Nach der Operation werden die Resektionspräparate sorgfältig histologisch ausgewertet.

Prostatakarzinombehandlung

Die erste Studie zur Behandlung des Prostatakarzinoms am Menschen wurde durch die kanadische Forschungsgruppe an der Universitätsklinik von Toronto durchgeführt (Chen, Moriarty et al. 2000). Es wurden 5 konsekutive Patienten mit einem stanziobiotisch gesicherten Grad C Karzinoms nach Strahlentherapie in eine Studie eingeschlossen. Die Ultraschallapplikation erfolgte transkutan mit kontinuierlicher Überwachung der Temperatur von Urethra und Rektum. Die Patienten haben die Behandlung bis auf leichte Hautverbrennung am Perineum gut vertragen. Die durch MRT-Thermometrie erhaltenen Temperaturen waren proportional zu den absoluten Temperaturwerten des Gewebes.

1.4. Uterusmyome

1.4.1. Definition

Das Leiomyom ist eine benigne Neoplasie des Uterus mesenchymalen Ursprungs, bestehend aus glatten Muskelzellen und einer variablen Menge und Bindegewebsstroma. Im angloamerikanischen Sprachraum wird diese Art Tumor klinisch häufig als „Fibroid“

bezeichnet. Die Einteilung der Myome erfolgt nach ihrer Lokalisation bezüglich des Uterus in Korpus- und die erheblich seltener auftretenden Zervixmyome, sowie in Bezug auf die Uteruswand in intramurale, submukosale und subserosale Myome. Sonderformen sind das intraligamentäre Myom, welches innerhalb des Lig. latum uteri in den parametralen Raum wächst, sowie gestielte Leiomyome, die in den Bauchraum sowie in das Cavum uteri vordringen können. Wächst ein solches Myom bis in den Zervixkanal spricht man von einem Myoma in statu nascendi.

1.4.2. Epidemiologie

Uterusmyome finden sich bei über 25% aller Frauen im reproduktiven Alter und bei 40% der Frauen über 50 Jahre, die noch menstruieren (Buttram and Reiter 1981).

In einer Studie mit sorgfältiger pathologischer Auswertung von Hysterektomiepräparaten wurde sogar auf eine Prävalenz von bis zu 77% hingewiesen (Cramer and Patel 1990). Dabei zeigte sich, dass zwar die Größe und Anzahl von Myomen höher war, nicht aber Inzidenz, bei Frauen die wegen einem Uterus myomatosus operiert wurden als bei denen, die aus anderem Grund eine Hysterektomie erhielten. Eine aktuelle US-amerikanische Screening-Studie bestätigt diese Daten: Die kumulative Inzidenz für Myome im Alter von 50 Jahren beträgt nahezu 70% für weiße und über 80% für schwarze Frauen, zwischen 35 und 40 Jahren bereits 26% für weiße und 53% für schwarze Frauen (Day Baird, Dunson et al. 2003).

1.4.3. Risikofaktoren

Es ist relativ schwierig anhand der veröffentlichten Literatur allgemeine Risikofaktoren zu benennen, da verhältnismäßig wenige und teils auch widersprüchliche Angaben veröffentlicht wurden. Als mögliche Risikofaktoren wurden in verschiedenen Studien das Alter der Patientin, die Ernährung, der Body Mass Index (BMI), reproduktive Faktoren, Kontrazeptivaeinnahme und die ethnische Abstammung diskutiert.

Der Höhepunkt der Myominzidenz liegt bei einem Alter zwischen 40 und 44 Jahren (Marshall, Spiegelman et al. 1997). Das Risiko an einem Myom zu erkranken steigt proportional mit erhöhtem BMI und einer Gewichtszunahme seit dem Alter von 18 Jahren (Marshall, Spiegelman et al. 1998), vermutlich durch den mit der Gewichtszunahme verbundene Abfall des SHBG (Sexual Hormone Binding Globuline) und dem daraus resultierenden Anstieg des bioverfügbaren Östrogens. Bei Raucherinnen fand sich sowohl ein herabgesetzter Östrogenspiegel als auch ein vermindertes Risiko an Myomen zu erkranken (Ross, Pike et al. 1986).

Ein erhöhter Verzehr von roten Fleischsorten war mit einem erhöhten Risiko, und der Verzehr von Gemüse mit einem verminderten Risiko assoziiert (Chiaffarino, Parazzini et al. 1999). Jedoch gibt es keine Studien, die belegen, dass eine Diät Einfluss auf die Inzidenz oder Symptome von Myomen hat. Frauen, die Kinder zur Welt gebracht haben, haben verglichen mit Nullipara ein geringeres Risiko an Myomen zu erkranken (Parazzini, Negri et al. 1996; Chen, Buck et al. 2001). Auch elektive Aborte senken das Risiko (Parazzini, Negri et al. 1996). Die ethnische Abstammung ist ein bedeutender Risikofaktor. Afroamerikanerinnen weisen bei gleichem Alter eine dreifach höhere Inzidenzrate (30,6) als Weiße (8,9) auf, und haben mehrzählige und größere Myome, die auch stärkere Beschwerden verursachen (Kjerulff, Guzinski et al. 1993; Kjerulff, Langenberg et al. 1996). Die Kontrazeptivaeinnahme besonders im jungen Alter geht mit einem erhöhten Risiko der Myomentstehung einher (Samadi, Lee et al. 1996; Marshall, Spiegelman et al. 1998). Hingegen haben andere Studien gezeigt, dass die gegenwärtige Kontrazeptivaeinnahme keinen nennenswerten Effekt auf die Myomentstehung hat (Parazzini, Negri et al. 1992; Chen, Buck et al. 2001).

1.4.4. Pathogenese / Ätiologie

Für die Entstehung von Myomen sind zwei Prozesse von Bedeutung, zum einen die Transformation von normalen Myozyten in Myomzellen, was relativ häufig ist, und zum anderen das Wachstum zu klinisch bedeutsamen Tumoren, das durch klonale Expansion einer einzigen Zelle vollzogen wird (Linder and Gartler 1965; Mashal, Fejzo et al. 1994). Die Myome wachsen ausgehend von der Lokalisation der Klonzelle intramural, submukosal, subserös und intraligamentär im Uterus.

Östrogene: Die Entwicklung von Myomen im reproduktiven Alter der Frau, das mögliche Wachstum während der Schwangerschaft und die Regression nach der Menopause zeigen die Abhängigkeit von Geschlechtshormonen, insbesondere den Östrogenen. Die Konzentration von spezifischen zytosolischen Rezeptorproteinen für Östradiol im Leiomyomgewebe ist signifikant höher als im Myometrium (Wilson, Yang et al. 1980; Tamaya, Fujimoto et al. 1985). Kornyei, Csermely et al. fanden sowohl im Myometrium als auch im Myom zwei Östrogenrezeptortypen (ER-Typ I und ER –Typ II) mit unterschiedlichem biochemischem Verhalten (Kornyei, Csermely et al. 1986). Der ER-Typ II soll eine Bedeutung in der Vermittlung der uterotrophen Wirkung der Östrogene haben. Zusätzlich zur rezeptorvermittelten Wirkung der Sexualsteroiden könnten auch Besonderheiten in deren Metabolismus Ursache für das Myomwachstum sein. Es wurde eine signifikant niedrigere Konversion von Östradiol zu Östron im Leiomyomgewebe gefunden (Pollow, Sinnecker et al. 1978).

Genetik (Chromosomenbrüche): Das häufigere Auftreten bei afroamerikanischen Patienten und eine gelegentlich zu beobachtende familiäre Häufung lassen eine genetische Ursache vermuten.

Cytogenetik: In einem Uterus myomatosus finden sich in den einzelnen Tumoren trotz histologisch einheitlichem Bild unterschiedliche chromosomale Auffälligkeiten. Die reziproke Translokation 12:14 war die erste Strukturauffälligkeit, welche mit Myomen assoziiert wurde (Heim, Nilbert et al. 1988) und ist mit einem Vorkommen von ca. 20% die häufigste Veränderung. Weitere beobachtete Abnormitäten sind die Trisomie 12, Veränderungen am kurzen Arm des Chromosom 6 (Nilbert, Heim et al. 1990), sowie die Deletion des langen Arms des Chromosom 7 (7q21) und des Chromosom 3. Wichtig zu vermerken ist allerdings, dass die Mehrheit von 60 % der Myome genetisch normal ist (Gross and Morton 2001).

In Verbindung mit der Veränderung der Chromosom 12 Gruppe wurde das HMGIC Gen gebracht (Schoenberg Fejzo, Ashar et al. 1996). Das Gen HMGIY spielt eine Rolle in der Veränderung 6p21 auf Chromosom 6 (Kazmierczak, Bol et al. 1996).

Wachstumsfaktoren: Der Uterus myomatosus zeigt Unterschiede zum normalen Uterusgewebe durch die Anwesenheit des Wachstumsfaktors bFGF (basic fibroblast growth factor) und dessen Rezeptors (Mangrulkar, Ono et al. 1995). Daneben können Myome als Fibrosierungsprozess angesehen werden, da sie eine spezifische Überregulation von Kollagen Typ I and III aufweisen (Stewart, Friedman et al. 1994). Weiterhin gibt es Beweise, dass die Wachstumsfaktoren TGF beta und GM-CSF an der Pathophysiologie von Myomen beteiligt sind (Stewart, Friedman et al. 1994). GM-CSF und TGF beta scheinen das normale Myometrium und die Myome unterschiedlich zu stimulieren.

Patienten mit Myomen hatten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach insulininduzierter Hypoglykämie einen doppelt so hohen Anstieg des Wachstumshormons (HGH), wobei die Höhe des HGH-Spiegels unabhängig von der Uterusgröße war (Spellacy, Le Maire et al. 1972). Unterschiedliche Konzentrationen von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren in Myom- und Myometriumszellen wurden auch für den Epidermal-Growth-Factor, den Platelet-Derived-Growth Factor und die Insuline-like-Growth-Factors I und II gefunden.

Die genaue Bedeutung dieser Wachstumsfaktoren ist allerdings noch nicht völlig geklärt und es bedarf weiteren Untersuchungen um die Wichtigkeit auch im Hinblick auf eine dadurch entstehende Therapieoption zu evaluieren.

1.4.5. Pathologie

Makroskopie

Die meisten Leiomyome haben makroskopisch eine ähnliche Erscheinung. Sie präsentieren sich normalerweise als multiple, selten solitär auftretende, gut begrenzte, kugelförmige Tumoren im Myometrium, mit einer festen weißlichen Schnittfläche. Es gibt keine wirkliche Kapsel, jedoch sind die Uterusmuskulatur sowie auch das periphere Myomgewebe kapselartig angeordnet. Abweichend von einer weißlichen Schnittfläche treten verschiedene Formen auf, die repräsentierend für eine Degeneration des Tumors stehen. Hierzu gehören die Hämorrhagie, Hyalinisierung, hydrophische, myxoide oder muzinöse Degeneration, Nekrose und die Kalzifikation (Silverberg SG 1991).

Mikroskopie

Myome haben typische Merkmale, die sie als glatten Muskeltumor identifizieren. Die spindelartigen Zellen sind in Bündeln angeordnet, die sich im rechten Winkel zu kreuzen scheinen. Die einzelnen Zellen sind langgestreckt oder fusiform mit eosinophilem fibrillärem Zytoplasma in der HE-Färbung. Die Bindegewebszellen besitzen einen verlängerten Zellkern mit einem spindelförmigen Aussehen, der sich meist peripher in der Zelle befindet. Im Gegensatz dazu sind die Zellkerne der glatten Muskelzellen zentral angeordnet. Die versorgenden Blutgefäße verlaufen irregulär und sind eher dickwandig (Benda 2001).

Glatte Muskelzellen sind postmitotische Zellen, das heißt, ein Wachstum bedeutet Hyper- oder Neoplasie. Sie können nicht zur Mitose angeregt werden. Dies spricht dafür, dass Myome nicht maligne entarten und es sich bei malignen Prozessen um Neubildungen handelt. Erhöhte mitotische Aktivität kann sich in Leiomyomen bei jungen Frauen und nach Hormoneinnahme finden. Die histologische Auswertung geschieht nach Mitosen pro HPF (high power field).

Unterschieden werden 4 Arten: das Leiomyom vom normalen Typ, das zelluläre Leiomyom, epitheloides Leiomyom mit einer Ähnlichkeit zu epithelialen Zellen, das bizzarre (=syblastisches, atypisches) Leiomyom und das Lipoleiomyom (Silverberg SG 1991).

1.4.6. Klinik (Symptome)

Die meisten Myome verursachen keine Beschwerden. Wenn es jedoch zu Beschwerden kommt, können diese erheblich sein und die Lebensqualität der betroffenen Frauen herabsetzen. Erst dann erlangen Myome Krankheitswert.

Blutungsbeschwerden:

Ungefähr 40 bis 50 % der Frauen mit diagnostizierten Uterusmyomen leiden an Blutungsbeschwerden. Die Lokalisation scheint hierbei ein wichtigerer Faktor als die Größe des Myoms zu sein. So rufen beispielsweise submuköse Myome, besonders solche, die teilweise in die Endometriumshöhle eindringen, meist Meno- und Metrorrhagien hervor. Die Gründe hierfür sind noch unklar. Durch lange bestehende Meno- und Hypermenorrhoeen entwickeln sich bei den betroffenen Frauen oft Anämien.

Schmerzen und Druckgefühl in der Beckengegend entsteht, wenn sich die Größe des Uterus erhöht. Anders als bei Uteruswachstum durch Schwangerschaft ist der Uterus myomatosus unregelmäßig geformt, wodurch spezifische Symptome durch die Myome in den verschiedenen Lokalisationen hervorgerufen werden können. Beispielsweise können Blasensymptome bei Vorderwandmyomen und Obstipation bei Hinterwandmyomen entstehen. In seltenen Fällen entwickeln sich durch das Auftreten einer Degeneration oder Torsion eines gestielten Myoms akute Schmerzen (Stewart 2001).

Reproduktive Störungen und Komplikationen in der Schwangerschaft:

Auf die Frage nach der Rolle von Myomen bei einer Infertilität gaben Donnez und Jadoul nach einer ausgedehnten Medline-Recherche in Auswertung von 106 Studien aus den Jahren 1988 bis 2002 folgende Antworten: Die Inzidenz von Myomen bei Frauen ohne andere erkennbare Ursache für ihre Infertilität beträgt 1-2,4%. In der einzigen Studie, die die Spontankonzeptionsrate von infertilen Frauen mit und ohne Myom verglichen hat, ergibt sich folgendes Resultat: Frauen ohne Myom 25%, mit Myom 11%, nach Myomektomie 42%. Die Schwangerschaftsrate nach IVF (In vitro Fertilisation) ist bei einer Frau mit Myom nur vermindert, wenn dieses submukös liegt (Donnez and Jadoul 2002). Trotzdem kann der generelle Zusammenhang zwischen Infertilität und Myomen nicht eindeutig beantwortet werden. Die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt ist allerdings durch die Anwesenheit von Leiomyomen erhöht (Coronado, Marshall et al. 2000). Bei Schwangeren mit Myomen besteht das Risiko einer Plazentaruptur, welches noch vergrößert ist, wenn sich das Myom direkt unter der Plazenta befindet. Andere Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt und Schmerzen stehen im direkten Zusammenhang mit der Myomgröße (Rice, Kay et al. 1989).

1.4.7. Diagnostik

Die angewandten Diagnostikverfahren sind neben der klinischen Untersuchung (Inspektion, bimanuelle Palpation) die Sonografie vaginal und abdominal, sowie die Kernspintomografie.

Die Verdachtsdiagnose Myom wird oft auf der Basis der Palpation eines vergrößerten, irregulär begrenzten Uterus gestellt. Durch die Einbeziehung der Sonografie soll diese Diagnose bestätigt und eventuelle ovarielle Neoplasien ausgeschlossen werden.

CT und MRT geben ein genaueres Bild der einzelnen Myome, bleiben allerdings wegen ihrer Kostenintensivität speziellen Fragestellungen vorbehalten.

1.4.8. Differentialdiagnostik

Am wichtigsten ist die Abgrenzung eines Myoms zum malignen Leiomyosarkom, welches in 0,1% der Fälle vorkommt (Benda 2001).

Sowohl die Endometriumbiopsie als auch das MRT sind wertvoll in der Differentialdiagnostik zwischen Myom und Sarkom (Schwartz, Diamond et al. 1993; Schwartz, Zawin et al. 1998).

Obwohl die MRT nur hinreichend akkurat in der Differenzierung der einzelnen Leiomyomsubtypen ist, ermöglichen Signalintensitäten und Charakteristika des Tumorrandes meist die Unterscheidung von benignen zu malignen Tumoren (Schwartz, Zawin et al. 1998). Leiomyome vom regulären Typ haben auf dem MRT Bild eine homogene Erscheinung und sind zum übrigen Uterusgewebe sehr gut abgrenzbar. Im Gegensatz dazu sind Leiomyosarkome inhomogen und der Randbereich ist kaum definiert und schlecht zum angrenzenden Leiomyomgewebe abgrenzbar.

1.5. Bisherige Behandlungskonzepte bei Uterusmyomen

Die Wahl der Behandlungsmethode, invasiv oder nicht invasiv, hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel der Myomgröße, der Lokalisation, der Anzahl der Tumoren und ihre Wachstumsrate, dem Alter der Patientin, den verursachten Symptomen, dem Wunsch nach zukünftiger Fruchtbarkeit (Luoto, Kaprio et al. 2000), sowie der Verfügbarkeit und lokalen Gegebenheiten.

1.5.1. Operative Behandlungskonzepte

1.5.1.1. Hysterektomie

Die Hysterektomie ist seit langer Zeit die Methode der 1. Wahl zur Entfernung von Myomen und hat sich in ihrer Gesamtrate seit den 1990er Jahren in den meisten Ländern nicht geändert (Wilcox, Koonin et al. 1994). Weltweit ist sie die am meisten durchgeführte größere gynäkologische Operation. In den USA, zum Beispiel, werden pro Jahr mehr als 500.000 Hysterektomien durchgeführt (Wilcox, Koonin et al. 1994), bei schwarzen Frauen etwa

doppelt so viele wie bei weißen (Day Baird, Dunson et al. 2003). Die Kosten für diese Behandlungen gehen in Milliardenhöhe.

Da die Hysterektomie gleichzeitig die Symptome lindert und die Möglichkeit des Wiederauftretens von Myomen verhindert, ist sie für Frauen, die ihre Familienplanung abgeschlossen haben, eine attraktive Methode. Die perioperative Morbidität liegt allerdings bei ca. 40% und umfasst Fieber (26%), starke Blutungen (14,2%), Klinikwiederaufnahme (2,5%) und lebensbedrohliche Ereignisse (1%) (Kjerulff, Langenberg et al. 2000; Sawin, Pilevsky et al. 2000; Spies, Spector et al. 2002). Auch sind Langzeitkomplikationen wie Urininkontinenz (16,5% nach einem Jahr), Schwäche bis hin zur Insuffizienz der Beckenbodenmuskulatur und Depression/Angstsymptome (8%) (Myers, Barber et al. 2002) Gründe, warum zunehmend alternative Therapiekonzepte gesucht werden.

Offene (Abdominale) Hysterektomie: Traditionell wird Frauen mit symptomatischen und großen Myomen eher die abdominale Hysterektomie empfohlen als die vaginale oder laparoskopisch assistierte.

Vaginale Hysterektomie: Die vaginale Extirpation des Uterus sollte nur dann erfolgen, wenn er nicht größer als etwa faustgroß ist und mutmaßlich keine Veränderungen an den Adnexen bestehen.

Laparoskopische Hysterektomie: Die laparoskopische Hysterektomie wurde in der Vergangenheit hauptsächlich bei einem geringfügig vergrößerten Uterus durchgeführt. In neueren Studien kamen Seracchioli et al. zu dem Ergebnis, dass die laparoskopische Hysterektomie sicher und auch bei einem großen Uterus myomatosus durchführbar ist. Komplikationen sind Darm- und Ureterverletzungen während des Eingriffes, welche Konversionen zur Laparotomie notwendig machen (Chapron and Dubuisson 2000; Seracchioli, Venturoli et al. 2002).

1.5.1.2. Myomektomie

Laparoskopie: Seit 1990 stellt die laparoskopische Myomektomie eine Alternative zu bestehenden chirurgischen Methoden zur Entfernung von intramuralen und subserosalen Myomen dar. Mit dieser Methode können 2-3 Myome bis zu einem Durchmesser von 9cm behandelt werden. Jedes Myom wird durch seinen eigenen Schnitt im Uterus entfernt (Dubuisson, Fauconnier et al. 2000).

Die Entscheidung, ob die Myome laparoskopisch oder laparatomisch entfernt werden, hängt von deren Lage, Größe und Zahl und wohl auch von den Fähigkeiten und Erfahrungen des Operateurs sowie von der vorhandenen technischen Ausstattung der Klinik ab.

Laparotomie: Die Entfernung von Myomen über einen - in der Größe angepassten - Bauchschnitt wird vor allem bei Vorhandensein eines oder mehrerer großer Myome vorgenommen. Die perioperativen Risiken sind ähnlich wie bei einer Hysterektomie. Dies betrifft sowohl die Morbidität, die prä-/postoperative Hb-Differenz, die Transfusionsrate als auch die Operationszeit und die Dauer des Klinikaufenthalts (Sawin, Pilevsky et al. 2000; Rouzi, Al-Noury et al. 2001). In nur ca. 80% kommt es durch die Enukleation zur Besserung der Blutungsstörungen und/oder der Drucksymptome im kleinen Becken.

Hysteroskopie: Die hysteroskopische Myomenentfernung durch die Vagina, die ggf. mit einer Endometriumablation kombiniert werden kann, sollte nur bei submukös gelegenen Myomen durchgeführt werden.

Fernandez, Kadoch et al. stellten die Grenzen der Behandlung auf (Fernandez, Kadoch et al. 2001). So sollen keine Myome die größer als 5 cm sind und nicht mehr als 3 Myome behandelt werden. Die Uterussondenlänge darf 12 cm nicht überschreiten. Nach Stewart ist die „Rezidivhäufigkeit“ relativ gering - ca. 8% aller Patientinnen brauchten innerhalb von 6 Jahren nach Erstoperationen einen Zweiteingriff (Stewart 2001).

1.5.1.3. Myolyse

Bei dieser selten angewandten Methode wird anders als bei der Myomektomie das Gewebe nur koaguliert und nicht entfernt.

Die Myolyse wurde, als diese Methode Ende der 80er Jahre entwickelt wurde, laparoskopisch mit Hilfe eines Neodymium Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG) Lasers durchgeführt. Später wurde dieser Laser durch die Koagulation mit bipolaren Nadeln abgelöst (Donnez, Squifflet et al. 2000).

Die MR-gesteuerte perkutane Laserablation ist ein neuer Versuch um auf nicht-invasivem Weg Myome zu zerstören. Studien aus dem Jahr 2000 berichten über eine Verkleinerung von 37,5 % nach 3 Monaten. Weiterhin sind Diathermie und Kälte in der Anwendung.

Andere noch im Experimentstadium befindliche oder wenig bekannte Verfahren sind die LUNA - laparoscopic uterine nerve ablation, die LBCUV – laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessel (Yen, Liu et al. 2001), sowie die LITT – laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (Law and Regan 2000).

1.5.2. Nichtoperative Behandlungskonzepte

1.5.2.1. Embolisation (UAE)

Die Embolisation der Arteria uterina ist eine neuartige Technik zur Behandlung von Myomen, bei der man von der Hypothese ausgeht, dass durch die Kontrolle des Blutflusses Symptome wie Hypermenorrhoe, die wahrscheinlich durch Hypervaskularisierung bedingt sind, beeinflusst werden können. Während der Prozedur werden die Blutgefäße verschlossen, wobei das normale Myometrium schnell eine neue Versorgung aus Kollateralen sucht, das Myom aber nicht. Diese so erzeugte Ischämie führt im weiteren Verlauf zu einer Hyalinisierung und späteren Schrumpfung des Myomgewebes. Die erste Veröffentlichung speziell über die Nutzung der UAE zur Myombehandlung erschien 1995 (Ravina, Herbreteau et al. 1995).

Die Technik der Embolisation beinhaltet die Katheterisierung der beiden Ateriae uterinae unter Durchleuchtungskontrolle und das Einführen von ca. 350-900 µm großen Polyvinylpartikeln.

Die Dauer des Eingriffs beträgt in der Regel ca. 60 Minuten, auch bei komplizierten anatomischen Verhältnissen nur sehr selten über 90 Minuten. Um die Ausbildung postinterventioneller Beschwerden zu vermeiden, muss insbesondere in den ersten 24-48 Stunden eine intensive Schmerztherapie erfolgen, die zumeist nur unter stationären Bedingungen möglich ist. Berichtet wurde über einen Todesfall durch Sepsis (Vashisht, Studd et al. 1999). Weiterhin ist auch die ovarielle Strahlendosis bei Patientinnen mit Kinderwunsch bedenklich, da die Langzeitfolgen bisher nur unzureichend bekannt sind.

1.5.2.2. Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie kann unter bestimmten Umständen (z.B. präoperative Größenreduktion des Myoms) sehr nützlich sein, aber eine Heilung wurde damit noch nicht erreicht (Lumsden 2002). Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die in der Myomtherapie angewandten Medikamente gegeben werden.

Gestagene: Zur Behandlung von Blutungsstörungen wird eine zyklische Gestagengabe (15.-24. Zyklustag) angewandt.

Östrogenrezeptormodulatoren: Die Östrogenabhängigkeit des Myomwachstums legt vordergründig den Einsatz von Substanzen nahe, die die Östrogenrezeptoren blockieren.

In präklinischen Studien verursachten sowohl Tamoxifen als auch Raloxifen eine 40-60% Reduktion der Tumorinzidenz, sowie erniedrigte Proliferationsrate verglichen mit unbehandelten Tumoren (Walker, Burroughs et al. 2000).

Androgensteroid: Dazu zählen Danazol, Gestrinon und Mifepriston. In der Myomtherapie werden sie zur Reduktion der Anämie (insbesondere Danazol) und zur Volumenreduktion eingesetzt. Nach Gestrinom- und Mifepristoneinnahme wurde eine Größenreduktion um 40-50% beschrieben (Coutinho, Boulanger et al. 1986). Androgene Nebewirkungen wie Akne, Hirsutismus und Gewichtszunahme wurden besonders bei Danazol beobachtet (Spoonner 1977).

GnRh-Analoga: GnRH-Analoga sind Derivate des hypothalamischen Hormons LHRH, mit einer 40-200fach potenteren Wirkung als das native LHRH. Nach initialer Stimulation der Gonadotropine mit konsekutiver Erhöhung des Östradiolspiegels kommt es innerhalb weniger Tage zu einer „Downregulation“ des hypothalamisch-hypophysären Systems (Matta, Shaw et al. 1989), mit Induktion einer Pseudomenopause. Erreicht wird eine kurzfristige Reduktion der Uterusgröße, um 35% bis 65% und bei den meisten Frauen auch eine Amenorrhoe (Golan 1996). Nach Absetzen des Medikaments kommt es jedoch meist zu einem starken Einsetzen der Regelblutung und einem Uteruswachstum auf Ausgangswerte. Aufgrund der Nebenwirkungen, wie dem durch Hypoöstrogenismus erzeugten Knochenmasseverlust (Osteoporose), werden GnRH-Agonisten meist nur für die präoperative Größenreduktion des Myoms genutzt (Golan 1996).

GnRH-Antagonisten: GnRH Antagonisten wirken über eine Blockade des GnRH-Rezeptors. Therapieeffekte werden bedeutend schneller erreicht als bei GnRH-Analoga, da hier kein initialer Östrogenspiegelanstieg induziert wird (Reissmann, Felberbaum et al. 1995). Pilotstudien mit Cetrorelix (ASTA Medika, Deutschland) zeigten eine signifikante Volumenreduktion innerhalb 2 bis 4 Wochen (Felberbaum, Germer et al. 1998).

Interferone: Basierend auf der Theorie, dass der Wachstumsfaktors bFGF auf Leiomyomzellen wirkt, könnten Stoffe, die die Produktion von bFGF oder seine Wirkung reduzieren, hilfreich in der Therapie von Leiomyomen sein. In vitro Studien an Leiomyomen haben gezeigt, dass Interferon alfa ein effektiver Inhibitor von bFGF stimulierter DNA-Synthese in Leiomyomzellen ist. (Lee, Stewart et al. 1998). Ein 1999 erschienener Fallbericht dokumentiert die Schrumpfung eines Leiomyoms als Nebeneffekt einer Interferontherapie zur Behandlung einer Hepatitis C. Bei der Frau wurde mittels MRT ein 202cm³ großes Myom diagnostiziert, dass nach 17 Monaten nur noch 21cm³ groß war (Minakuchi, Kawamura et al. 1999).

2. Zielsetzung der Arbeit / Fragestellung

Zielsetzung der Arbeit ist es, anhand der von uns behandelten Patienten und der vorliegenden Literatur Stellung zu folgenden Fragen zu nehmen.

1. Ist das neue Verfahren, MRT-gesteuerter Ultraschall zur Behandlung von Gebärmuttermyomen, durchführbar?

Dazu sollen im Einzelnen Aussagen über die technische Umsetzbarkeit, insbesondere über die Kombination von Ultraschallsystem und Kernspintomografie, getroffen werden. Desweiteren gilt ein besonderes Augenmerk der Durchführbarkeit der MRT-assozierten Temperaturmessung im Hinblick auf Sicherheit und Präzision der Ultraschallapplikation und der Vorhersage des Gewebeschadens.

2. Wie verhält sich die Größe des tatsächlich behandelten Myomvolumens (Behandlungsvolumen) zu dem durch die MR-Bildgebung ermittelten Gewebeschaden (Perfusionsdefekt) sowie zu dem original pathologischen Befund (Nekrosevolumen)? Daran soll eine Aussage über die Zielgenauigkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung getroffen werden.

3. Wie verträglich ist dieses Verfahren?

Die Verträglichkeit wird anhand von auftretenden Nebenwirkungen, Schmerzen während und nach der Behandlung, Analgosedierungsbedarf, Behandlungsdauer und Patientenfragebögen eingeschätzt.

4. Könnte es eine Alternative zu den bereits existierenden Behandlungsmethoden darstellen?

Dazu werden die bereits etablierten Methoden hinsichtlich ihrer Vorteile, Nachteile und Nebenwirkungen dieser neuen Methode gegenüber gestellt und, soweit es die gegenwärtigen Erkenntnisse aus dieser Studie ermöglichen, mit diesen verglichen.

Hypothese

Das Verfahren ist technisch gut durchführbar, und bei den Patienten treten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Möglicherweise stellt es eine nicht invasive Alternative zu den bisher existierenden Behandlungsmethoden dar.

3. Material und Methoden

3.1. Studienmodalitäten

Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Universitätsklinikums Charité, Campus Virchow-Klinikum geprüft und genehmigt. Die Patientinnen wurden mindestens 24 Stunden vorher ausführlich über die Ziele der Studie und mögliche gesundheitliche Risiken aufgeklärt, ehe sie die Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung unterschrieben.

3.1.1. Einschlusskriterien

Für eine Behandlung des Uterus mit fokussiertem Ultraschall sollte der Myomdurchmesser kleiner als 10 cm sein, und bei den Patientinnen eine Hysterektomie innerhalb 30 Tage nach der Therapie geplant sein. Der Uterus sollte die Größe einer 20. Schwangerschaftswoche nicht überschreiten. Die Einnahme von Kontrazeptiva, Progesteronen oder GnRH-Agonisten war zulässig.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden postmenopausale Frauen, Schwangere, Patientinnen mit einem Hämatokrit $<0,25$ und allgemeinen Kontraindikationen gegen einen kontrastmittelgestützte Kernspintomographie, wie zum Beispiel nicht MR-kompatible implantierte Metallteile oder eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber Kontrastmittel. Aufgrund der Gerätekonstellation war es auch wichtig, dass die Patientinnen bis zu 120 Minuten still in der gleichen Position im MRT-Gerät liegen konnten, sodass Patientinnen mit COPD, Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen, Schlafapnoe oder Luftwegsbeschwerden, schwerwiegendem Asthma, schwerwiegender Arthritis oder Klaustrophobie ausgeschlossen werden mussten.

Patientinnen, die innerhalb der letzten sechs Monate einen Myokardinfarkt erlitten oder eine instabile medikamentös behandelte Angina pectoris angaben, konnten nicht behandelt werden. Die Einnahme von Antiarrhythmika und ein schwerwiegender Hypertonus (diastolischer Blutdruck über 100 bei Medikamenteneinnahme) waren ebenfalls Ablehnungsgründe.

Ausgeschlossen wurden weiterhin Patientinnen mit einer Epilepsie oder einem Apoplex innerhalb der letzten 6 Monate in der Anamnese.

Unzulässig war auch die Einnahme von Immunsuppressiva, ein Insulin-abhängiger Diabetes mellitus oder eine vaskuläre Kollagenose. Außerdem wurden Patientinnen, die Koagulantien einnahmen oder an einer Blutgerinnungsstörung litten, von der Studie ausgeschlossen.

3.2. Geräteaufbau

Das MRT-kompatible Ultraschallsystems (ExAblate 2000) der Firma Insightec/Israel besteht aus einem Patiententisch mit integriertem Transducer (Impulsgenerator des fokussierten Ultraschalls), welcher über eine computergesteuerte Schwenkvorrichtung (Positionierer) gelenkt wird und einer Workstation (Steuereinheit). Diese ist mit der Motorsteuerung, dem Impulsgenerator und einem 1,5 Tesla MR-Tomographen (Signa, GE Medical Systems, USA) verbunden. Der gesamte Therapieablauf wird durch den Arzt über die Steuereinheit geplant, überwacht und kontrolliert.

Während der bildgestützten Therapie liegt der Patient über einem in den Patiententisch integrierten Wasserbehälter, in welchem sich der Impulswandler und Positionierer befindet. Dies ermöglicht eine ungestörte Übertragung des Schalls vom Impulswandler zum Zielort während der Patient im MRT-Gerät liegt. Um eine optimale Schallweiterleitung des fokussierten Ultraschalls zwischen dem Impulswandler und dem Patienten zu garantieren wird das Becken mit entgastem Wasser gefüllt und mit einem Dichtungsring an der Oberfläche verschlossen. Das Becken (83cm Länge x 34cm Breite x 11cm Höhe) besteht aus Plexiglas und ist mit einer Plastikmembran aus 0,075mm dickem Polyvinylchlorid bedeckt (Hynynen, Freund et al. 1996). Jegliche dazwischen befindliche Luft wurde sorgfältig entfernt.

In dem Becken befinden sich 4 Kolben um den Fokus des Impulswandlers auf das zu behandelnde Areal zu lenken. Die Genauigkeit der piezo-elektrischen Positionierung wird durch einen optischen Codierer (Computer optical Products, Chattsworth, USA) mit einer Auflösung von 0,13mm verbessert. Es erlaubt ein Feedback über die Lokalisation eines jeden Kolbens. Die Information wird zu dem direkt angeschlossenen piezo-elektrischen Motor übertragen. Die Ultraschallapplikation wird durch eine exakte Positionierung des Ultraschallfokus auf die ausgewählte Behandlungsregion vermittelt, und mittels der gleichzeitig erstellten temperatursensitiven Bilder überwacht. Diese speziell entwickelte antimagnetische Positionierungsvorrichtung erlaubt für einen typischen Behandlungspunkt von 3mm Durchmesser eine zielgenaue Steuerung innerhalb des zu behandelnden Gewebes. Durch temperatursensitive MR-Aufnahmen ist es möglich den Ultraschallfokus innerhalb etwa 3sec zu lokalisieren und auf dem Bildschirm der Steuereinheit abzubilden.

Ein integriertes Sicherheitssystem wird durch einen unabhängigen PC und unter Einbezug der Systemdaten gesteuert. Der PC stoppt die Behandlung sobald die Leistung, die Energie oder die reflektierte Energie eine gesetzte Grenze übersteigt.

Ein Impulsgenerator erzeugt einen Radiofrequenzimpuls, welcher verstärkt wird und dessen Intensität mittels eines Radiofrequenz-Intensitätsmessgeräts aufgezeichnet wird. All diese Einzelbauelemente werden in der jüngsten Generation von der Firma Insightec/Israel hergestellt. Ein Schaltkreis mit Intensitätssensor erzeugt ein Signal für das Sicherheitssystem, welches einem Auslösemechanismus unterliegt und das Gerät abschaltet, wenn ein Fehler detektiert wurde.

Folgende Schritte werden während der Behandlungsplanung und des Behandlungsablaufes durchgeführt:

1. Vor Behandlungsbeginn wird die Ultraschallapplikation an einem Phantom getestet und kalibriert, um zu überprüfen, ob der Fokus mit dem zu behandelnden Areal übereinstimmt.
2. Die Patientin wird im MRT-Gerät positioniert.
3. Die Patienteninformation wird in das Kontrollprogramm an der Steuereinheit eingegeben.
4. Eine Serie von T2-gewichteten Planungsbildern wird erstellt und auf die Steuereinheit übertragen.
5. Der Umriss des zu behandelnden Areals wird eingezeichnet.
6. Parameter des Ultraschallimpulses werden eingegeben.
7. Der Zielort und die Energiestufe für die Probesonifikation (Überprüfungsimpuls) werden ausgewählt.
8. Eine temperatursensitive MRT-Aufnahme wird erstellt um den Zielort und die Dosis zu überprüfen.
9. Eine Therapiesonifikation wird abgegeben.
10. Temperatursensitive MRT-Aufnahmen werden davor, während und nach einer Sonifikation erstellt, um Fokuslokalisierung und Dosimetrie zu überprüfen. Die Ultraschallapplikationen werden solange wiederholt, bis das komplette vorher markierte Zielvolumen behandelt wurde.
11. Während der Behandlung kann der behandelnde Arzt die Parameter (Fokusgröße, Dauer und Anzahl der Sonifikation, Leistung) ändern, da manchmal beträchtliche Unterschiede zwischen geplantem und tatsächlichem Dosimetrievolumen bestehen.

3.3. Ultraschalleinheit

Der fokussierte Ultraschall wird von einem Transducer mit 10cm Durchmesser und 8cm Krümmungsradius erzeugt. Er arbeitet bei einer Frequenz von 1 bis 1,5 MHz mit einer kontrollierten Leistung bis zu 800 Watt. Die Charakteristika des Ultraschallfeldes sind gut geeignet für eine kurzzeitige therapeutische Ultraschallapplikation in das Gewebe. Die

Phased-Array Spulen des Impulswandlers können die Fokuslänge verändern und erlauben somit die Kontrolle einer Behandlungstiefe von 5cm bis 22cm, gemessen von der Oberfläche des Impulswandlers, beziehungsweise 1cm bis 14cm Tiefe, gemessen von der Körperoberfläche. Diese Spannweite ermöglicht die Behandlung auch von tiefer liegenden Strukturen im Körper. Gleichzeitig gestattet es die Kontrolle über ein fokales zylinderförmiges Volumen von 2x2x4mm bis zu 10x10x30mm während einer einzigen Sonifikation. Sonifikationspulse von einer Dauer von 5 bis 60sec können erzeugt werden. Durchschnittlich wird ein Volumen von 0.1 bis 1cm³ pro Minute behandelt.

Das Positionierungssystem des Wandlers besitzt vier Bewegungsrichtungen. Es lässt sich in allen drei Raumebenen verschieben, und kann zusätzlich noch über eine Winkeleinstellung gekippt werden.

3.4. Durchführung

3.4.1. Gynäkologische Voruntersuchung

Alle Patientinnen wurden vor der Behandlung in der gynäkologischen Poliklinik untersucht. Es wurde ein ausführliches ärztliches Gespräch durchgeführt, um die Anamnese zu erfragen und Beschwerden durch die Myome zu eruieren. Die Untersuchung bestand aus Inspektion, bimanueller Palpation und einer transvaginalen und abdominalen Sonografie. Anschließend wurde die Indikation zur Hysterektomie gestellt.

3.4.2. Evaluation und Bildgebung vor der Behandlung

Alle Patientinnen wurden an einem 1,5 Tesla MRT Gerät (GE, USA) nach einem standardisierten Protokoll untersucht. Dazu wurden T2-gewichtete Aufnahmen in coronarer, sagitaler und transversaler Ebene aufgenommen, sowie T1 gewichtete Aufnahmen vor und nach der Gabe des Kontrastmittels Magnevist® (0,2ml/kg KG, Firma Schering). Die Bilder machten es möglich die exakte Lage, das Volumen, die Größe und die Anreicherung mit Kontrastmittel im Tumor zu bestimmen. Auch der Ausschluss weiterer Pathologien im kleinen Becken und die Diagnose: Myom, Sarkom, Adenomyosis konnte mit relativer Sicherheit gestellt werden. Da der Ultraschallimpuls durch die vordere Bauchwand in den Körper abgegeben wird, war es notwendig Hindernisse wie zum Beispiel Darmschlingen und Teile der Blase zwischen Bauchwand und Myom zu evaluieren. Diese anatomischen Zusammenhänge sowie die Größe und Lokalisation des Uterusmyoms werden anhand T2-

gewichteter MR-Aufnahmen dargestellt. Auf der Basis dieser Daten wird dann entschieden, welches Myom sicher behandelbar ist.

Ein Leiomyom vom normalen Typ (einschließlich des hyalinisierten Leiomyoms) erscheint sowohl auf dem T1 als auch auf dem T2-gewichteten Bild hypointens im Vergleich zum umgebenden Myometrium, wobei der Kontrast auf der T2-gewichteten Aufnahme stärker ist (Schwartz, Zawin et al. 1998).

3.4.3. Behandlung

Die Patientinnen wurden evaluiert und erklärten nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis zur Studienteilnahme, sowie die Zustimmung zur intravenösen Verabreichung von Analgetika und Sedativa.

Am Tag der Behandlung kamen die Patientinnen nüchtern zu uns in die Klinik. Ihnen wurde für die Analgosedierung ein intravenöser Zugang gelegt, mit dem Ziel der Reduktion eventuell auftretender Schmerzen und der Vermeidung von Bewegung während der Behandlung. Die Patienten waren die ganze Zeit bei vollem Bewusstsein und wurden im Raum von einem Arzt oder einer Schwester überwacht. Während der Behandlung wurden regelmäßig der Blutdruck, die Sauerstoffsättigung und der Puls kontrolliert. Die Entscheidung welche Menge Analgetika oder Sedativa benutzt wurde, war speziell von dem Wohlbefinden der einzelnen Patientin abhängig. Die Patientin wurde während der Behandlung kontinuierlich nach auftretenden Symptomen gefragt. Wert gelegt wurde auf Schmerzen, insbesondere ausstrahlende Schmerzen in die Beine und den Po, sowie Hitzegefühl speziell auf der Hautoberfläche. Auftretende Beschwerden und Schmerzen wurden mit Hilfe einer 4-Punkte Skala (0=keine, 1=mild, 2=moderat, 3=heftig) erhoben. Diese Daten wurden vor, während und nach der Behandlung ermittelt und dokumentiert.

Um für die Zeit der Behandlung einen gleichmäßigen Füllungszustand der Blase zu gewährleisten, wurde den Patientinnen ein transurethraler Katheter gelegt.

Die Dauer einer Behandlung wurde auf zwei Wegen erfasst: zum einen die komplette Aufenthaltsdauer im MR-Tomografen, zum anderen die tatsächliche Zeitdauer einer Behandlung.

Die Patientinnen wurden auf dem Bauch im MRT (GE Systems, USA) auf dem speziellen Behandlungstisch (TxSonics, Israel) mit dem integrierten Ultraschallapplikator gelagert. Zwischen dem Wasserbecken und der Bauchwand der Patientin befand sich ein speziell gefertigtes Gelkissen von 2-4cm Dicke. Dieses passte sich unter dem Gewicht der Patientin

exakt der Kontur ihres Beckens an und garantierte ebenso wie das entgaste Wasser eine optimale Schallweiterleitung.

Es wurde zunächst bei jeder Patientin ein Planungs-MRT mit T2-gewichteten Spin Echo Sequenzen in den drei orthogonalen Richtungen aufgenommen, welches der Auswahl und der genauen Lokalisation des zu behandelnden Areals diente. Der Behandlungsplan wurde anhand coronarer T2-gewichteter Bilder entwickelt. Wenn es mehrere Myome in einer gut erreichbaren Position gab, entschied man sich für das größte. Durch den Arzt wurde das zu behandelnde Areal auf den coronaren Bildern markiert. Mit dieser Markierung wurde innerhalb eines Behandlungsfensters (Acoustic Window) der Schallverlauf festgelegt. Da die Schallwellen in den unterschiedlichen Geweben verschiedene Geschwindigkeiten aufweisen, reflektiert werden können und von Strukturen die Knochen oder Luft enthalten absorbiert werden, muss innerhalb des Behandlungsfensters der Schallverlauf abgebildet und in der transversalen und sagitalen Ebene kontrolliert werden. Eventuelle Hindernisse in der Schalllaufstrecke, wie zum Beispiel Blase und Darm, werden evaluiert um Beschädigung dieser Organe zu vermeiden.

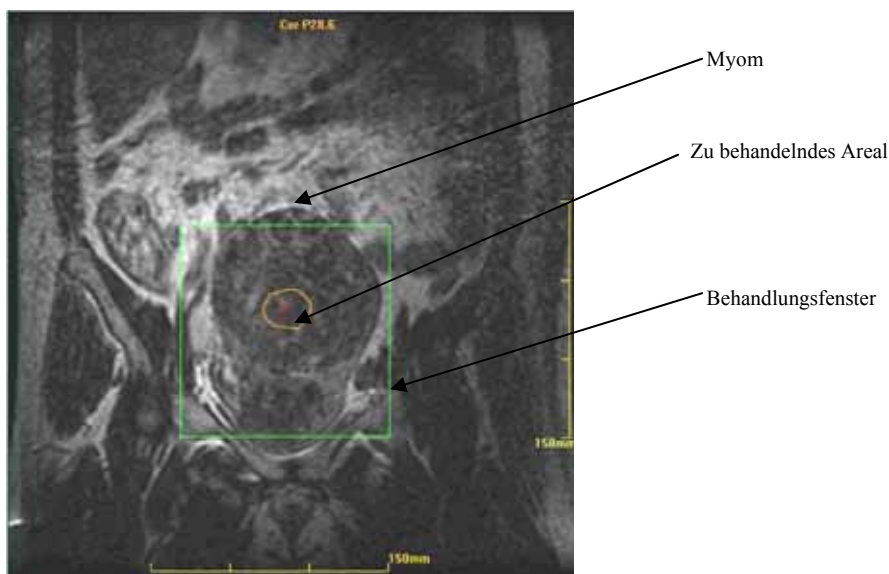


Abb. 1: Patientin 1, Planungs-MRT, coronare Schnittebene

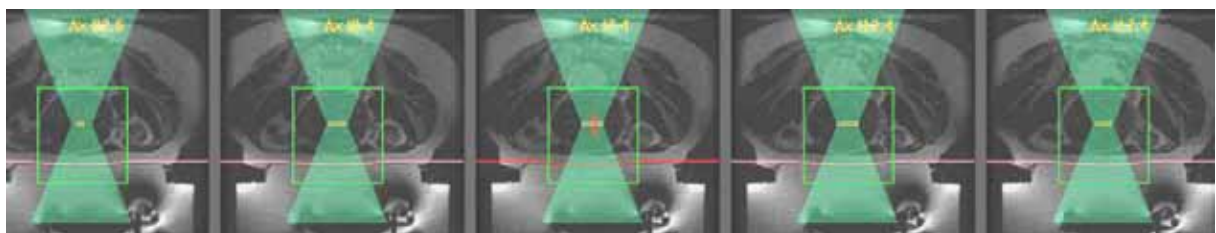


Abb. 2a: Kontrolle des Schallverlaufes (grün) in axialen Ebenen

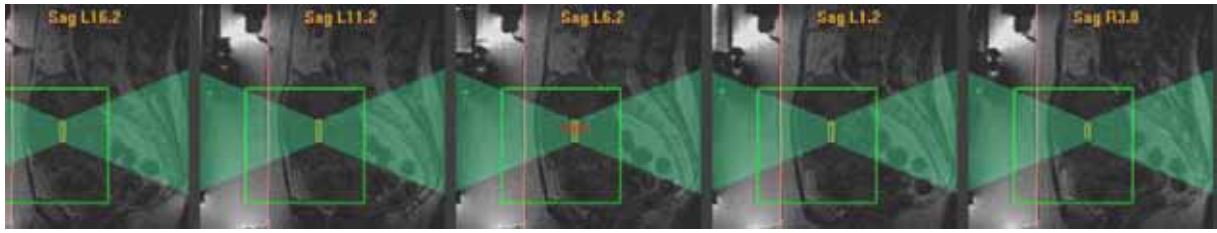


Abb.2b: Kontrolle des Schallverlaufes in sagitalen Ebenen

Bei ungünstiger anatomischer Konstellation konnte der Schallkopf in eine für die Behandlung bessere Position bewegt werden, um damit die Schalllaufstrecke zu optimieren. Im Falle vorbestehender Narben am Bauch im Schallbereich wurden diese markiert und der Behandlungsplan so entwickelt, dass nicht durch die Narbe sonifiziert wurde.

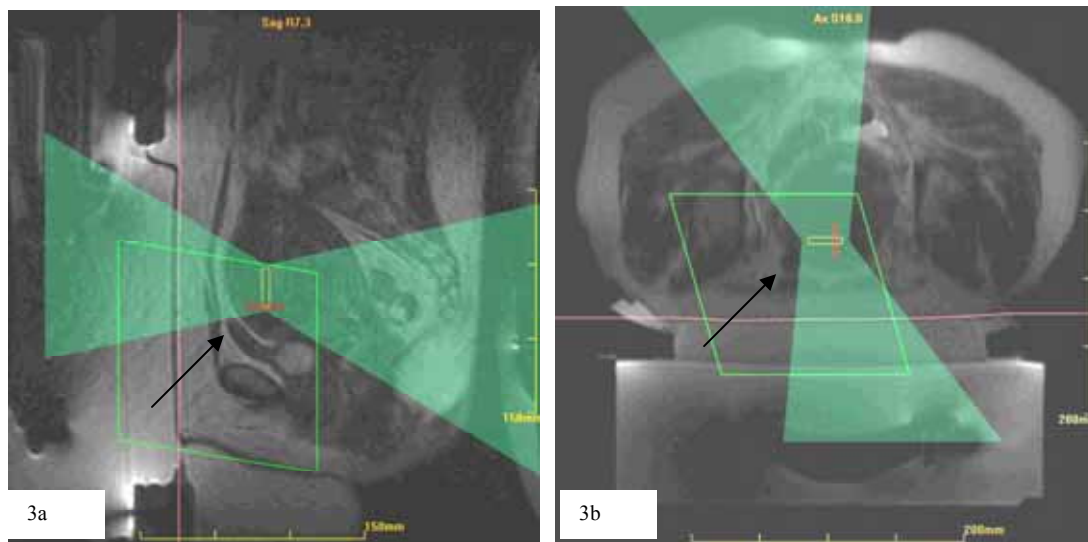


Abb.3: Patientin 7 positioniert für Ultraschallapplikation. Anwendung der Kippungsvorrichtung um Blase (3a) und Darmschlingen (3b) auszuweichen.

Nachdem das passende Volumen ausgewählt war, wurde am Computer ein Sonifikationsplan entwickelt. Das zu behandelnde Volumen wurde durch Messung der Sonifikationszylinder berechnet. Die Größe der Grundfläche in der coronaren Ebene betrug zwischen 4,5 und 6,0mm und die Länge des Zylinders in der transversalen Ebene zwischen 18,0 und 28,0mm. Die Lokalisation der geplanten Sonifikation kann durch den Radiologen interaktiv während der Behandlung verändert werden. So konnte basierend auf der Rückkopplung durch die MRT-Thermometrie das komplette Volumen mit Temperaturen über dem Schwellenwert exponiert werden. Die Behandlungstiefe war bei einer Behandlung immer die gleiche, da in einer Ebene sonifiziert wurde. Vor der Behandlung wurden in dieser Ebene verschiedene Markierungspunkte festgelegt, an denen die Lokalisation des Behandlungsareals

kontinuierlich überwacht wird. Somit verhindert man bei einer eventuellen Bewegung der Patientin, eine Behandlung über das Zielvolumen hinaus.

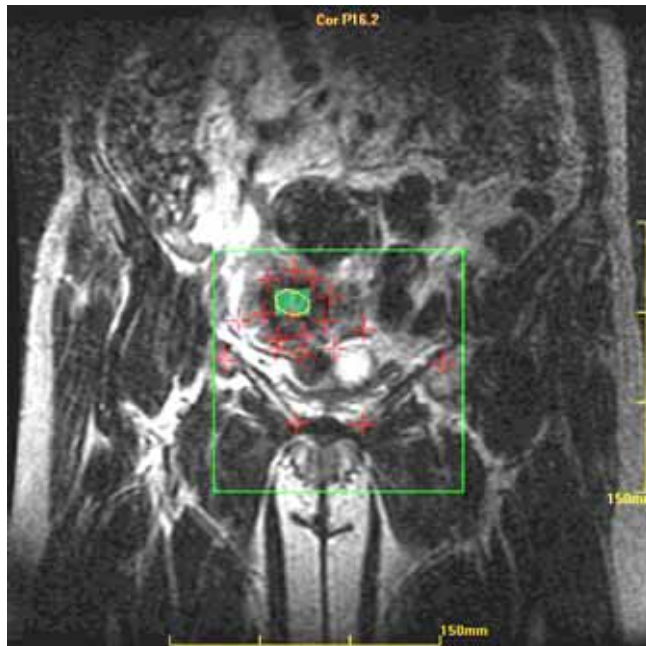


Abb. 4: Patientin 10, Markierungspunkte auf coronarer Ebene

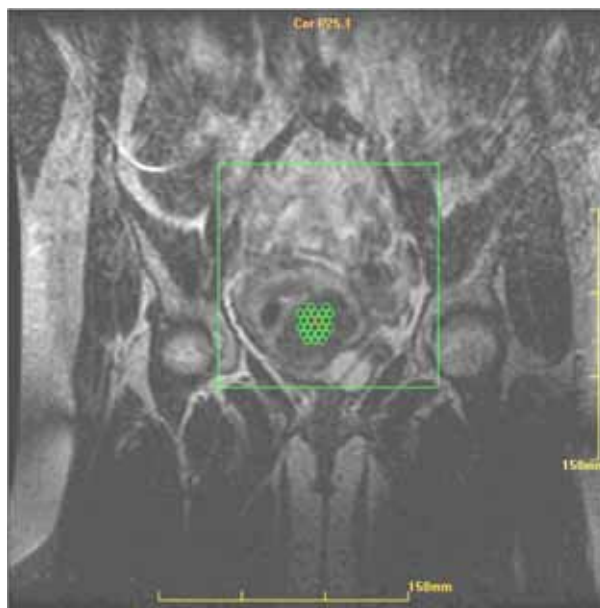


Abb. 5a: Patientin 4, Sonifikationszylinder in coronarer Ebene

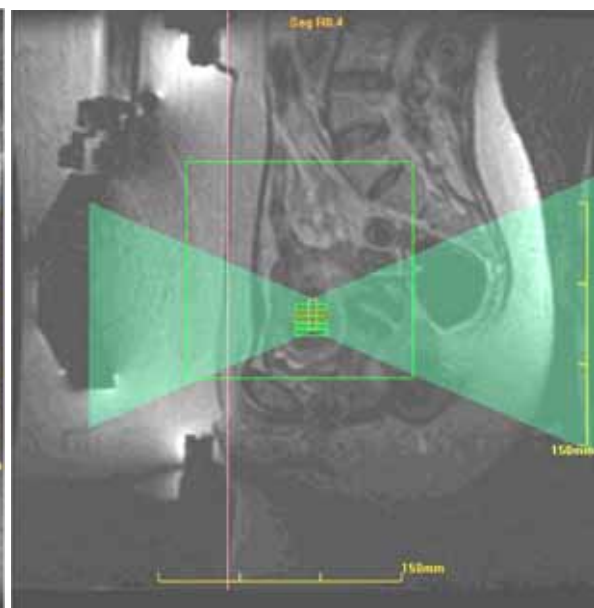


Abb.5b: Kontrolle der Sonifikationszylinder im sagitalen Verlauf

Zu Beginn wurde mit einer niedrigen Leistung von 10-50W in das zu behandelnde Areal im Zentrum des Tumors gezielt. Diese Schallapplikation wurde solange erhöht, bis der daraus resultierende Temperaturanstieg im Behandlungsareal, und damit die Lokalisation des Ultraschallpulses, auf den temperatursensitiven Bildern sichtbar wurde (Chung, Jolesz et al. 1999). Sie lag aber unterhalb des Schwellenwertes, bei dem ein Gewebeschaden auftritt.

Diese Testpulse ermöglichten die Abstimmung der Koordinaten des fokussierten Ultraschalls mit den Koordinaten des MRT. Bei Übereinstimmung wurde mit einer höheren Leistung von 70-170 W sonifiziert. Auf jeden Ultraschallpuls von ca. 20 sec Dauer folgt eine Kühlungszeit von 70-90 sec. Während dieser Zeit kann das Blut wieder zirkulieren und die Wärme abtransportieren. So wurde das gesamte Zielvolumen Punkt für Punkt behandelt.

Das Ziel der Behandlung war die sichere Applikation von Ultraschall um eine Thermokoagulation zu erzeugen, die pathologisch nachweisbar ist.

Die gesamte Dauer der Behandlung wurde auf 90 Minuten beschränkt oder durch die Toleranz der Patientin limitiert. Das Ziel ist eine Dauer von nicht mehr als 120 min für die komplette Prozedur. Abbruchkriterien waren eine Hämatomentwicklung, unerträgliche Schmerzen oder der Wunsch der Patientin aufzuhören.

Während jeder Behandlung wurden die Zahl der abgegebenen Sonifikationen und deren Sichtbarkeit auf den temperatursensitiven Bildern protokolliert, ebenso die verwendete Ultraschallleistung und die Temperaturänderungen im Gewebe.

Mittels MRT-Thermometrie wird das Behandlungsvolumen (applizierte Wärmedosisvolumen) bestimmt. Das Behandlungsvolumen ist das Volumen, in dem am Ende der Behandlungen Temperaturen über dem Schwellenwert (54°C) erreicht wurden (Blaue Region). Berechnet wurde es über die Annahme eines Zylindervolumens ($a*b*h*\pi/4$),

anhand der zwei größten Ausdehnungen auf den coronaren temperatursensitiven Sequenzen (a,b) welche mit der Länge der Sonifikationszylinder (h) multipliziert wurden.

Anschließend an die Behandlung wurden T2-gewichtete FSE (fast spin echo) MR-Bilder erstellt (TR = 4000ms, TE = 85ms, ETL = 12, NEX = 2, FOV = 38cm, Schichtdicke 3mm), um das entstandene Ödem und mögliche Schädigung angrenzender Strukturen evaluieren zu können. Der behandelnde Arzt schätzte das Ödem sowie den Gewebsdefekt mittels einer 4-Punkte Skala (0 = kein, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = stark) ein.

Nach der Behandlung wurden die Patientinnen noch für 1-2 Stunden überwacht, bevor sie mit einer Begleitperson nach Hause entlassen wurde.

3.4.4. Nachkontrolle

Drei Tage nach der Behandlung führten wir eine Nachsorgeuntersuchung durch. In einem ärztlichen Gespräch wurde nach Änderungen in der Medikamenteneinnahme, Schmerzen, Unwohlsein und Parästhesien gefragt. Die Bauchwand der Patientin wurde auf Rötung,

Narbenbildung, Ulceration und Schwellung untersucht. Auch wurden Nebenwirkungen wie Erbrechen, Schwindel, Fieber, Darm- und Blasensymptome protokolliert.

Die Patientinnen beantworteten einen Fragebogen zu Akzeptanz und Beschwerden. Speziell gefragt wurde nach Zufriedenheit mit der vorherigen Aufklärung, Nervosität (Angst) vor, sowie Schmerzen während der Behandlung und Linderung dieser beiden Symptome durch die Medikamentengabe. Die Patientinnen sollten eine Einschätzung über die empfundene Dauer und Schmerzhaftigkeit der Behandlung geben.

Es folgte weiterhin eine abschließende Kernspinuntersuchung mit T2 gewichteten FSE Sequenzen mit den oben genannten Parametern. Wieder wurde ein eventuell entstandenes Ödem oder die mögliche Schädigung angrenzender Strukturen evaluiert und mittels einer 4-Punkte Skala (0 = kein, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = stark) quantifiziert.

Ferner wurde eine kontrastmittelgestützte MRT mit T1-gewichteten SE Sequenzen (TR = 500ms, TE = 9ms, Schichtdicke = 6,0mm, NEX = 2 und FOV = 38cm), zur Einschätzung des Ausmaßes der Gewebeerstörung durchgeführt, um diese später mit den Ergebnissen der Pathologie vergleichen zu können. Koaguliertes Gewebe reichert kein Kontrastmittel an, und lässt sich damit von noch vitalem Tumorgewebe abgrenzen. Als Kontrastmittel verwendeten wir Magnevist® (Gadopentensäure, Dimengluminsalz) der Firma Schering mit einer Dosis von 0,2ml/kg Körpergewicht. Das Areal, welches sich als nicht kontrastmittelanreichernd darstellte, wurde als Perfusionsdefekt bezeichnet.

3.4.5. Krankenhausaufnahme und Operation

Bis 30 Tage nach der Behandlung sollten sich alle Patientinnen einer Hysterektomie unterziehen. Diese wurde entweder abdominal oder vaginal durchgeführt und das Präparat an die Pathologie übergeben. Dazu wurden die Patienten stationär in der Charité, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Virchow Klinikum aufgenommen und von den Gynäkologen, die zuvor auch die Evaluation vorgenommen hatten, betreut.

3.4.6. Histologische Auswertung

Das Ziel dieser Untersuchung war es, das Verhalten der Läsionen im kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Bild mit dem tatsächlichen Nekroseareal in der histologischen Sektion zu vergleichen.

Hierzu wurden die Hysterektomiepräparate nach Exstirpation sofort in Formalin (10%ige wässrige Lösung von Formaldehyd) eingelegt und fixiert. Die Fixierlösung wurde mit Wasser ausgewaschen und das Präparat über eine Alkoholreihe mit zunehmender Konzentration

geführt, wobei es gehärtet und entwässert wird. Anschließend wurde es in ein Zwischenmedium gebracht, das sowohl im Entwässerungsmittel als auch im Einbettmedium lösbar ist. Das in Paraffin eingebettete Material wird mit dem Mikrotom in 3-15µm dicke Schichten geschnitten. Als histologische Färbemethode wurde Hämatoxylin-Eosin verwandt. Das behandelte Myom wurde extra enukleiert und aller 0,5 cm von der Durchschnitstelle des Myoms ausgehend ein Schnitt angefertigt. Besonderes Augenmerk wurde auf Schnitte aus dem Zentrum des Myoms, dem Randbereich und auf das normale Myometrium gelegt. Auch wurden Nekrosen untersucht, die sich nahe der Serosa befanden und überprüft, ob sie diese überschreiten.

Die Nekrose wurde aus pathologischer Sicht in Bezug zum Myomknoten gesetzt (%) sowie die Ausweitung (Breite, Höhe, Länge) ermittelt.

Die Art des Leiomyoms, Hämorrhagien, Hyalinisierung und Kalzifizierungen innerhalb des Myomknotens wurden sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch beurteilt.

Histologisch wurde zusätzlich nach dem Anteil vitaler Zellen in der Nekrosezone gesucht, nach nukleären und cytoplasmatischen Atypien, und nach erhöhter mitotischer Aktivität und Hypercellularität.

Das restliche Präparat wurde weiterhin auf Nebenfunde wie andere Myome, Adhäsionen der Serosa, Adenomyosis, Ausweitung der Nekrose in das anliegende Myometrium, sowie auf durch das Myom bedingte Veränderungen des Endometriums untersucht.

3.4.7. Volumenmessung und statistische Auswertung

Die Größe des zu behandelnden Myoms wurde auf den T2-gewichteten Aufnahmen und die Größe des Perfusionsdefektes auf den T1-gewichteten kontrastmittelgestützten Bildern ausgemessen. Dazu verwendete man jeweils die 3 größten senkrecht zueinander stehenden Achsen und berechnete die Volumina, unter Annahme der Form eines Ellipsoids, mit der folgenden Formel: $V = 4/3 \pi \times a \times b \times c$, wobei a, b, c jeweils die Hälfte des größten Durchmessers in den 3 orthogonalen Richtungen sind. Der Perfusionsdefekt wurde zusätzlich digital mit Hilfe des Computerbildbearbeitungsprogramms Amira (TGS, Visual Concepts) ausgemessen. Um die Messwertdifferenzen der beiden Methoden statistisch zu untersuchen wurde der Bland und Altman Plot verwendet (Bland and Altman 1986).

Das Nekrosevolumen wurde ebenfalls nach der oben erwähnten Volumenformel für eine Ellipse berechnet, um es mit der Größe des therapierten Volumens und des Perfusionsdefekts vergleichbar zu machen.

Die weitere statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS. Verwendete Tests sind der Wilcoxon-Test um alle vier Proben (Behandlungsvolumen, Perfusionsdefekte 3A, 3D und Nekrosegröße) zu vergleichen, da es sich um eine nicht symmetrisch verteilte kleine Stichprobenzahl ($n=9$) handelt. Desweiteren sollte der Friedman-Test die Differenzen von Perfusionsdefekt und Behandlungsvolumen sowie Nekrosevolumen und Behandlungsvolumen prüfen. Für den Quotienten von Perfusionsdefekt und Behandlungsvolumen sowie Nekrosevolumen und Behandlungsvolumen wurden Fehlerbalken erstellt, um das 95% Konfidenzintervall und die mittlere relative Veränderung gegenüber dem Behandlungsvolumen zu zeigen, und die Ergebnisse mittels T-Test ausgewertet. Zur Korrelationsanalyse zwischen Behandlungsvolumen und der Nekrose sowie auch zwischen Perfusionsdefekt (3D und 3Achsen) und Nekrosevolumen wurden Streudiagramme erstellt und der nichtparametrische Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt, da die Merkmale nicht symmetrisch verteilt sind. Für alle durchgeführten Tests wurde die Signifikanzgrenze auf $p < 0,05$ festgesetzt.

3.5. Temperaturmessung mittels MRT

Zur exakten Vorhersage der Gewebeerstörung in Lokalisation und Intensität und damit für die Effizienz und Sicherheit der Methode ist es notwendig, die Temperatur im Ultraschallfokus zu erfassen. Aufgrund der möglichen Ablenkung der Ultraschallwellen besteht keine Möglichkeit zur intrakorporalen Temperaturmessung mittels eines in den Fokus gebrachten Temperaturfühlers. Daher wurde die MRT für diesen Zweck verwendet, da sie nicht nur die Lokalisation des Behandlungsziels ermöglicht, sondern auch die Überwachung der Temperatur erlaubt.

3.5.1. Modelle der thermischen Gewebszerstörung

Es gibt für den Effekt der Thermoablation auf das Gewebe zwei Erklärungsmodelle: Zum einen das kumulative Temperatur-Zeit-Modell (sogenannte Arrhenius Modell) (Sapareto and Dewey 1984), zum anderen das binäre (stark nicht lineare) Schalter-Modell (Graham, Chen et al. 1999).

Das Arrheniusmodell beschreibt die physikalische Reaktionsrate des Gewebes in Abhängigkeit von der Temperatur. Daher wird es vorzugsweise für die Planung von nicht-ablativer Thermotherapie genutzt. Schon bei Temperaturanhebung auf 43°C sind viele molekulare Destruktionsmechanismen aktiviert, wie zum Beispiel die Enzymhemmung, die Denaturierung, der Defekt der Zellmembranen und des Endothels. Ein wichtiger Kontrollparameter, der aus dem Arrheniusmodell hervorgeht ist die 43°C - Schwellenzeit, das

heißt die Zeit, bei der bei 43°C der Zelltod beginnt (Dewey, Hopwood et al. 1977). Die thermale Dosis wird mit der von (Sapareto and Dewey 1984) entwickelten Gleichung berechnet:

$$\sum_{t=0}^{t=t_{\text{final}}} R^{(T_{\text{ref}}-T_{\Delta t})} \Delta t,$$

wobei T_{ref} die Referenztemperatur, welche auf 43°C festgelegt wurde, Δt das Zeitintervall, $T_{\Delta t}$ die Durchschnittstemperatur während dem Zeitintervall Δt und $t_{\text{final}} = t_{\text{heating}} + t_{\text{cooling}}$ die Gesamtdauer von Sonifikation und Kühlungszeit ist.

R bezeichnet die temperaturabhängige Isodosiskonstante, welche experimentell ermittelt wurde. Für Temperaturen über 43°C gilt $R=0.5$, für Temperaturen unter 43°C beträgt $R=0.25$.

Das binäre Modell nimmt an, dass die Gewebszerstörung stark nicht-linear mit der Temperatur ist. In der Thermotherapie gewinnt es immer mehr an Bedeutung. Der Dosimetriekontrollparameter, der aus diesem Modell entstand ist der Temperaturschwellenwert T_c (°C), bei dem sichtbare Koagulation des Gewebes auftritt. Aus ex vivo Messungen an Niere und Leber ergibt sich ein Wert von ca. 54+/-2°C (Graham, Chen et al. 1999). Korrespondierende T_c -Werte in vivo sind nicht genau bekannt. Sie sind aber gewiss höher und differieren stärker durch den thermoregulierenden Perfusionseffekt. Im Allgemeinen wird ein Wert von $T_c = 60^\circ\text{C}$ postuliert. Die Parameter wurden empirisch ermittelt. So wurde zum Beispiel bei der Leber berechnet, dass ein irreversibler Gewebsschaden bei 43°C nach 340 s und nach 10 s bei 53°C entstanden ist (Graham, Chen et al. 1999). Bei einer HIFUS-Behandlung von 20sec, wie in unserem Falle wird ein Schwellenwert von 54°C angegeben.

3.5.2. T1 Methode

Die Abhängigkeit von der Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 von der Temperatur kann in folgender Formel ausgedrückt werden:

$$T_1 = T_1(\infty) e^{-E_a(T_1)/kT},$$

wobei E_a die Aktivierungsenergie des Relaxationsprozesses, k die Boltzmannkonstante und T die absolute Temperatur ist.

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 resultiert aus dipolaren Interaktionen zwischen Makromolekülen und Protonen, die durch deren translatorische und rotatorische Bewegung entsteht. Die Temperaturabhängigkeit dieser Bewegung wird in die Spin-Gitter-

Relaxationszeit T1 umgesetzt. Sie zeigte eine direkte und lineare Abhängigkeit von kleinen Temperaturänderungen (bis ca. 45 °C) mit einer Sensitivität von ungefähr 0.8%°C⁻¹ bis 2%°C⁻¹ (Parker 1984; Hall, Prior et al. 1990). Die T1-Zeit wird durch höhere Temperaturen verlängert, da die Korrelationszeit für die Spin-Gitterwechselwirkung geringer wird. Dadurch findet sich bei steigender Temperatur ein Signalabfall im T1-gewichteten Bild.

Die Qualität der Temperaturkarten hängt stark von den Messparametern und T1-Parametern ab. Die genauesten Ergebnisse erlangt man meist bei langen Akquisitionszeiten von mehreren Minuten. Leider sind sie auch sehr anfällig gegenüber Rauschen und Bewegung und bringen daher auch erhebliche Fehler bei der Abbildung von Temperaturänderungen mit sich.

3.5.3. D Methode

Durch die Stokes-Einstein Beziehung wird über die Brown'sche Molekularbewegung eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Diffusionskoeffizienten D und der Temperatur gegeben. Die Beziehung zwischen der Temperatur und der Diffusionskonstanten ist exponential:

$$D \approx e^{-E_a(D)/kT},$$

Wobei E_a die Aktivierungsenergie der molekularen Diffusion des Wassers ist, k die Boltzmann-Konstante und T die absolute Temperatur.

Im physiologischen Temperaturbereich ist die Temperatursensitivität der Diffusion 2.4% °C⁻¹ (Zhang, Samulski et al. 1992).

Eine Abbildung der Temperaturveränderungen kann aus der folgenden Formel erhalten werden:

$$\Delta T = T - T_{ref} = kT_{ref}^2/E_a(D) \times (D - D_{ref}/D_{ref}),$$

wobei D und D_{ref} die Diffusionskonstanten und T und T_{ref} die Temperaturen sind. Angenommen wird, dass die Temperaturvariation gering ist und dass E_a unabhängig von der Temperatur ist (Quesson, de Zwart et al. 2000).

Trotz der guten Sensitivität der Diffusionsmethode (Le Bihan, Delannoy et al. 1989) limitieren Probleme bei der technischen Umsetzung die Anwendung. Die Wasserbewegung im Gewebe ist abhängig von den physiologischen Barrieren wie Zellstrukturen, Molekülen und Membranen. Dadurch ergeben sich folgende Konsequenz für diese Methode: Die Beziehung zwischen Diffusion und Temperatur ist nicht-linear, da die Durchlässigkeit der Barrieren temperaturabhängig ist. Koagulationsprozesse führen zu großen Änderungen im Diffusionskoeffizienten, da Diffusionsstrecken verändert werden. Weiterhin ist die Bewegung

aufgrund anisotropher Natur der Barrieren, wie zum Beispiel Muskelfasern, richtungsabhängig (Quesson, de Zwart et al. 2000).

3.4.5. Kontrastmittelmethode

Es gibt zwei verschiedene Mechanismen, die benutzt wurden um mit Kontrastmittel Temperatursensitivität zu erreichen. Beim ersten Ansatz wurde herkömmliches Kontrastmittel in temperatursensitiven Liposomen eingeführt. Diese Liposomen verhindern den Austausch von Flüssigkeit zwischen dem Inneren des Liposoms und der Umgebungsflüssigkeit. Wenn eine bestimmte Temperatur überschritten wird, werden die Membranen des Liposoms durchlässig für Wassermoleküle, und in der Umgebungsflüssigkeit tritt durch das Kontrastmittel ein Relaxationseffekt ein. Die Temperatursensitivität wird somit über den Austauschprozess erlangt. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von Kontrastmitteln, die bistabile Molekularkomplexe enthalten. Durch die Temperaturänderung wird eine Stadienänderung von einem diamagnetischen in ein paramagnetisches Stadium erreicht. Für die Überwachung von thermoablativen Verfahren sind sie kaum von Bedeutung, da durch diese Methode die Messung von unterschiedlichen Temperaturen über eine lange Zeit nicht möglich ist. Auch wurde in in-vitro Experimenten festgestellt, dass bei der Anwesenheit von Kontrastmittel im Blut Kavitation und Hämolyse entstehen (Poliachik, Chandler et al. 1999). Da mit dieser Methode aber absolute Temperaturen ermittelt werden können ist sie nützlich, wenn eine Temperaturschwelle überwunden werden soll.

3.5.5. Protonenresonanzfrequenzmethode

Die Abhängigkeit der Änderung Protonenresonanzfrequenz (^1H PRF) zur Temperatur wurde erstmalig von Hindman zur Analyse von intermolekularen Kräften und Wasserstoffbrückenbindung in Wassermolekülen untersucht. Sie fanden heraus, dass mit Abnahme der Temperatur die Abschirmwirkung der Elektronenhülle zunimmt, was als Folge das Magnetfeld erniedrigt und in einer negativen Verschiebung der Wasser PRF resultiert, die $-0.0107\text{ppm } ^\circ\text{C}^{-1}$ in destilliertem Wasser beträgt (C 1966; Hindman 1966; Lutz, Kuesel et al. 1993) und zwischen -0.007 und $-0.009 \text{ ppm}^\circ\text{C}^{-1}$ im Muskel und anderen Organgeweben rangiert (Kuroda 1993). Ein großer Vorteil der PRF ist die weitgehende Unabhängigkeit von Gewebeunterschieden (Peters, Hinks et al. 1998).

Die temperaturinduzierte Verschiebung von Wasser PRF wird gewöhnlich anhand Phasendifferenzen von zwei Gradientenchosen sequenzen ermittelt, da sie durch ihre kurze Akquisitionszeit für diesen Zweck sehr gut geeignet sind (Ishihara, Calderon et al. 1995).

Die vor und nach der Temperaturerhöhung aufgenommenen Phasenbilder können voneinander subtrahiert werden um die Phasendifferenz zu erhalten, welche sich proportional zur temperaturabhängigen Phasendifferenz verhalten. Da sich die Phasendifferenz während der Echozeit (TE) akkumuliert, kann die temperaturabhängige Phasendifferenz durch folgende Formel beschrieben werden:

$$\Delta\Phi/\Delta T = \gamma B_0 \delta(T) T_E ,$$

wobei γ das gyromagnetische Verhältnis von Wasserstoff mit $\gamma/2\pi = 42.58\text{MHz T}^{-1}$, B_0 die Flussdichte des magnetischen Felds und $\delta(T)$ die temperaturabhängige Veränderung der PRF in $\text{ppm}^\circ\text{C}^{-1}$ ist (Wlodarczyk, Hentschel et al. 1999).

Spin echo Sequenzen können nicht benutzt werden, da hierbei die temperaturinduzierte Phasenverschiebung refokussiert würde. Die Phasendifferenz erhöht sich linear mit der Echo Zeit (TE) während die Signal-to-noise ratio (SNR) exponential mit der TE abnimmt. Daher ist die optimale TE gleich einem T2* Wert (= 100 msec), da hier die SNR und die Temperatursensitivität optimal sind (Chung, Hynynen et al. 1996). Der Sonifikationseffekt kann innerhalb eines Voxel ($0.6 \times 0.6 \times 5 \text{ mm}^3$) lokalisiert werden. Im Vergleich mit T1, Diffusionskoeffizientmethode ergibt sich für die PRF-Methode die höchste Linearität und Präzision (Wlodarczyk, Boroschewski et al. 1998). In vivo Studien haben gezeigt, dass die Standardabweichung bei einer Akquisitionszeit von unter 1 Sekunde weit unter 1°C lag (Vimeux, De Zwart et al. 1999).

Auch im direkten klinischen Vergleich waren phasensensitive Bilder (PRF) sensitiver als die T1-gewichten SE Sequenzen (Hynynen, Freund et al. 1996; Wlodarczyk, Boroschewski et al. 1998).

In verschiedenen Studien hat sich weiterhin gezeigt, dass die Temperaturabhängigkeit der MR Bilder proportional zur Änderung der Protonenresonanzfrequenz des Gewebes ist (Hynynen, Freund et al. 1996; Kuroda, Chung et al. 1998; Peters, Hinks et al. 1998).

3.6. Durchführung der Temperaturmessung

Die Temperaturerhöhung wurde, wie bereits erwähnt, durch die Erstellung temperatursensitiver Sequenzen vor, während und nach der 20 sec Sonifikation mit der Methode 3.5.5. ermittelt. Die dabei erhaltenen Phasen Bilder subtrahiert man, um Phasendifferenz Bilder zu erhalten, welche proportional zur temperaturabhängigen Verschiebung der PRF sind. (Wlodarczyk, Hentschel et al. 1999).

Jeder abgegebene Ultraschallimpuls wird überprüft und zeigt die Temperaturänderung im Gewebe. Dazu wird ein MRT mit Gradienten Echo Sequenz (FSGR) (Repetitionszeit (TR) = 50ms, Echo Zeit (TE) = 25ms, Flipwinkel = 30° Bandweite (BW) = 3 KHz, Matrix: 256 x 128m, FOV = 20 cm, Schichtdicke = 3mm) zur Dosimetrieauswertung der Myombehandlung aufgenommen.

Um die absolute Temperaturerhöhung einzuschätzen, wurde eine Computersoftware entwickelt, die anhand einer farblichen Markierung den Temperatureffekt sichtbar macht.

Zur Einschätzung von minimaler und maximaler Temperaturerhöhung während der Behandlungen wurden die Bilder nachträglich noch einmal ausgewertet und bei zwei Patientinnen zusätzlich für die einzelnen Bilder während und kurz nach der Behandlung (nach 1,7/ 5,1 / 8,6 /12/ 15,5/ 18,9/ 22,3/25,7 Sekunden) ein Temperaturverlauf erstellt. Durch eine Einschätzung der Übereinstimmung von Temperaturkurve und Referenzkurve kann eine Aussage über Bewegungsartefakte gemacht werden. Die Referenzkurve stellt den Mittelwert für ein Areal von 5 x 5 Voxels im Gebiet des Ultraschallfokus dar. Temperaturkurven werden für den heißesten Punkt (1Voxel) im Zielareal erstellt.

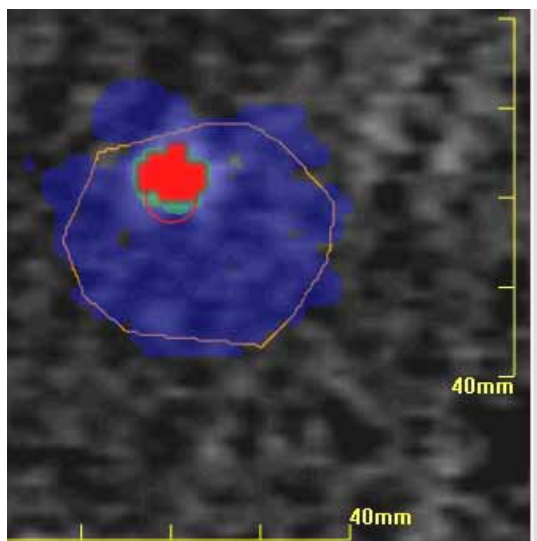


Abb. 6: Patientin 1, farblich sichtbarer Temperatureffekt auf protonensensitivem MR-Bild. Die rot markierte Fläche widerspiegelt das Areal in dem während dieser letzten Sonifikation Temperaturen über dem Schwellenwert erreicht wurden, die blau markierte Fläche zeigt das gesamte schon mit ausreichender Temperatur behandelte Areal.

3.7. Patientenüberwachung während der Behandlung

Unsere Patientinnen wurden mit einem Blutdruckgerät der Firma DinamapTM (Vital Daten Monitor, 8100) und einem Pulsoxymeter (Nonin F 8600 FO) zur Kontrolle des Sauerstoffpartialdruckes im Blut überwacht.

Analgesedierung

Verwendet wurde Dipidolor[®] der Firma Janssen–Cilag (Piritramid 15mg/2ml), Diclofenac[®] der Firma Ratiopharm (Diclofenac-Natrium 100mg) und als Analgesie Dormicum[®] der Firma Roche (Midazolamhydrochlorid 5mg/1ml) oder Diazepam[®] von Ratiopharm (Diazepam 10mg/2ml) und Novalgin[®] (Metamizol-Natrium 1H₂O 500mg/1ml) von Aventispharma.

Wegen der HWZ von 1,5-2,5 Stunden wurden die Patienten danach noch für einige Zeit überwacht

Die Antidots Anexate[®] (Flumazenil 0,5mg/1mg) der Firma Roche (für Midazolam) und Naloxon[®] (0,4mg/1ml) von Ratiopharm (für Fentanyl und Dipidolor[®]) standen bereit.

4. Ergebnisse

Von Dezember 2001 bis März 2002 wurden an der Charite, Campus Vichowklinikum 11 Patientinnen in die Studie zu Durchführbarkeit und Sicherheit der Behandlung von Uterusmyomen mit MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall eingeschlossen. Die Patientinnen wurden vorher ausführlich über die Ziele der Studie und mögliche gesundheitliche Risiken aufgeklärt, ehe sie die Einwilligungserklärung unterschrieben.

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Alter

Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Frauen betrug 48 Jahre. Die jüngste Patientin war 38 Jahre alt, die älteste 57. Zwei Patientinnen fallen in die Gruppe der 35-44jährigen, acht in die Gruppe der 45-54jährigen, eine in die Gruppe der 55-64jährigen.

4.1.2. BMI

Der mittlere Bodymaßindex (kg/m^2) betrug bei unseren Patientinnen 27 mit einer Standardabweichung von ± 3 . Der Median lag bei 26, das Maximum bei 35 und das Minimum bei 22.

Einen Überblick über die 11 Patienten, die Myome und die Beschwerdesymptomatik gibt die Tabelle 1.

| Pat | Alter | BMI | Myomlage | Länge | Breite | Höhe | Myomgröße [cm ³] | Symptomatik | Parität | Gravidität |
|-----|-------|-----|--------------------------|-------|--------|------|---------------------------------|--|---------|------------|
| 1 | 45 | 29 | Fundus intramural | 10,6 | 10,4 | 9,1 | 525,3 | Hypermenorrhoe | 1 | 2 |
| 2 | 39 | 35 | Vorderwand intramural | 5,5 | 3,2 | 4,8 | 44,2 | Hypermenorrhoe Dysmenorrhoe | 2 | 2 |
| 3 | 45 | 24 | Vorderwand subserös | 3,4 | 3,7 | 5,3 | 34,9 | Häufiger Harndrang, keine Dysurie, keine Inkontinenz | 2 | 5 |
| 4 | 50 | 26 | Vorderwand intramural | 4,4 | 3,7 | 4,0 | 34,1 | Rezidivierende Blutungsstörungen seit Aug. 2001, Schmierblutungen | 1 | 1 |

| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|-----|-----|-----|-------|--|---|---|
| 5 | 53 | 26 | Hinterwand subserös | 3,1 | 2,9 | 3,0 | 14,1 | Dysmenorrhoe Hypermenorrhoe mit sekundärer Anämie, häufiger Harndrang | 2 | 2 |
| 6 | 57 | 29 | Fundus subserös | 5,6 | 6,0 | 6,8 | 119,6 | Menopause seit 2 Jahren, rezidivierende Schmierblutungen | 4 | 6 |
| 7 | 53 | 27 | Vorderwand intramural | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 321,6 | Stressinkontinenz Schmerzen | 0 | 1 |
| 8 | 38 | 25 | Fundus subserös | 8,0 | 8,0 | 9,0 | 301,6 | Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe | 0 | 0 |
| 9 | 49 | 25 | Hinterwand subserös | 5,9 | 6,9 | 6,7 | 142,8 | Leichte abdominale Schmerzen, Dysmenorrhoe | 0 | 0 |
| 10 | 49 | 22 | Hinterwand intramural | 4,5 | 4,1 | 4,5 | 43,5 | abdominale Schmerzen, Druckgefühl, Menorrhagie, Metrorrhagie | 1 | 4 |
| 11 | 48 | 24 | Fundus intramural | 3,8 | 3,2 | 2,8 | 17,6 | Metrorrhagie, Hypermenorrhoe | 2 | 2 |

Patientendaten, Tabelle 1

4.1.3. Gynäkologische Untersuchung

Alle Patientinnen wurden vor dem Einschluss in die Studie ausführlich untersucht einschließlich einer Inspektion, Palpation und Sonografie mit dem Untersuchungsgerät ATL HDI 5000. Es zeigte sich bei vier Patientinnen (Patientin 7, 8, 9,10) ein vergrößerter Uterus mit singulärem Myom und bei sieben Patientinnen ein Uterus myomatosus mit multiplen Myomen.

4.1.4. Gravidität und Parität

Die mittlere Parität der 11 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen lag bei 1,2. 3 der 11 Frauen hatten keine Kinder geboren, darunter Patientin 7 mit einer extrauterinen Schwangerschaft, die operiert werden musste.

Der Mittelwert der Gravidität lag bei 2,3 mit einer Standardabweichung von 1,9, einem Minimum von 0 und einem Maximum von 6 Schwangerschaften. Zwei der Frauen (Patientin 6 und Patientin 10) hatten mehrfache (2 bzw. 3) Aborte, was möglicherweise eine

Symptomatologie der Myome darstellt. Insgesamt ergibt sich daraus eine Abortrate von 17 % aller Graviden.

Patientin 1 ließ einen und Patientin 3 drei Schwangerschaftsabbrüche durchführen.

4.1.5. Symptomatologie

Blutungsbeschwerden wie Menorrhagien, Metrorrhagien und Hypermenorrhoe gaben 9 der 11 Patientinnen an. Drei Patientinnen hatten Miktionsbeschwerden davon zwei, die gesteigerten Harndrang angaben und eine Patientin mit einer Stressinkontinenz. Über eine Schmerzsymptomatik klagten sieben Frauen, davon gaben zwei abdominale Schmerzen an, über Druckgefühl klagte eine Patientin und vier Mal wurde Dysmenorrhoe angegeben. Eine Mehrfachnennung von Beschwerden war möglich.

4.1.6. Vorausgegangene Behandlungen der Myome

10 Jahren vor der Behandlung mit MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall wurde Patientin 9 mit einer Myomenukleation durch Laparatomie behandelt. Bei 2 Patientinnen (Patientin 1,4) versuchte man durch Hormontherapie (Antikonzeptiva Ceracette und Valette) die Unregelmäßigkeit der Menstruationsblutung und Blutungsbeschwerden zu behandeln. Anderweitige Therapien wurden nicht durchgeführt.

4.1.7. Begleitpathologien

Patientin 1 litt zum Zeitpunkt der Behandlung an einer Bursitis der linken Schulter. Eine Asthmaerkrankung hatte Patientin 4.

Patientin 6 gab an, an einen medikamentös behandelten Hypertonus und an endogenen Depressionen zu leiden. Patientin 10 war nach einer Blutung hinter dem linken Auge einseitig erblindet, litt an einer chronischen Bronchitis, rezidivierenden Magenbeschwerden, Depression und war eine Quartalstrinkerin.

Drei der Patientinnen gaben in der Anamnese eine Appendektomie an (Patientin 2, 5, 10), der Patientin 3 wurden Gallenblasensteine entfernt. Einer Konisation unterzogen sich Patientin 2 und 10.

4.1.8. Hk-Werte

| Patientin | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Hk-Wert | 0,38 | 0,29 | 0,38 | 0,39 | 0,32 | 0,34 | 0,41 | 0,39 | 0,32 | 0,42 | 0,38 |

Tabelle 2

Die Hämatokritwerte wurden im Zentrallabor der Charité nach der Behandlung und vor der OP ermittelt. Der Normalbereich liegt zwischen 0,35 und 0,47. Der Mittelwert unserer Patientinnen lag bei 0,36. Bei vier Patientinnen lag der Hämatokrit unter dem Normalwert.

4.2. Auswertung der Evaluations - MRT

Größe und Lage der Myome:

Die solitären und multiplen Myome waren bei der Evaluationsuntersuchung auf den T2-gewichteten Bildern und den T1-gewichteten mit Kontrastmittelgabe gut erkennbar und konnten in Zahl, Größe und Lage bestimmt werden.

Die behandelten Myome besaßen eine mittlere Größe von 145cm^3 . Das kleinste behandelte Myom betrug 14cm^3 , das größte 525cm^3 .

Vier Myome lagen im Fundus im mittleren Drittel, davon zwei intramural, zwei subserosal. Vier lagen im Bereich der Vorderwand, davon zwei im mittleren Drittel intramural, die anderen beiden intramural im linken Drittel. Drei Myome lagen im Bereich der Hinterwand, davon zwei subserosal, im mittleren Drittel und im linken Drittel und das letzte intramural im rechten Drittel.

4.3. Behandlung

4.3.1. Abgeschlossene Behandlungen

Von den 11 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen konnten 9 behandelt werden. Eine komplikationslose Behandlungsplanung und Durchführung war bei 6 Patientinnen möglich. Erforderlich wurde eine zweite Behandlungsplanung im Fall von Patientin 2; 3 und 8. Aufgrund von Bewegungen der Patienten durch Hustenanfälle stimmten die Markierungspunkte nicht mehr überein, was ein Zeichen für die Verschiebung des ursprünglichen Fokus ist. In der Behandlung von Patientin 8 sorgte eine Fehlermeldung für einen vorzeitigen Abbruch. Der Behandlungsplan wurde erneut erstellt und die Patientin konnte ohne weitere Zwischenfälle zu Ende therapiert werden.

Bei Patientin 5 wurde die Behandlungsplanung abgebrochen, weil auf den protonensensitiven Bildern kein Temperatureffekt sichtbar wurde. Das Hinterwandmyom war zu weit dorsal lokalisiert, sodass nicht genug Energie erzeugt werden konnte. Bisher nicht bekannte Metallartefakte einer Bauchwandnarbe führten zum Abbruch der Therapieplanung von

Patientin 9. Bei ihr konnte keine Temperatureffektmessung durchgeführt werden, weil die Bildqualität durch die Artefakte stark abgenommen hatte.

| Patientin | Tag der Behandlung | Therapie-Volumen [cm ³] | Therapie unterbrochen | Ergebnis |
|-----------|--------------------|-------------------------------------|--|---|
| 1 | 18.12.2001 | 18,8 | nein | Behandlung abgeschlossen |
| 2 | 04.01.2002 | 8,16 | Ja, 2. Planung erforderlich aufgrund Bewegung der Patientin (Husten) | Behandlung abgeschlossen |
| 3 | 11.01.2002 | 1,82 | Ja, 2. Planung erforderlich aufgrund eines technischen Fehlers | Behandlung abgeschlossen |
| 4 | 25.01.2002 | 11,5 | nein | Behandlung abgeschlossen |
| 5 | 25.01.2002 | 0 | Behandlungsplanung abgebrochen | Keine Behandlung da kein Temperatureffekt sichtbar, Myom zu weit dorsal lokalisiert |
| 6 | 08.02.2002 | 11,3 | nein | Behandlung abgeschlossen |
| 7 | 22.02.2002 | 28,1 | nein | Behandlung abgeschlossen |
| 8 | 22.02.2002 | 30,4 | Ja, 2. Planung erforderlich aufgrund eines technischen Fehlers | Behandlung abgeschlossen |
| 9 | 15.03.2002 | 0 | Behandlungsplanung abgebrochen | Keine Behandlung, Artefakte aufgrund einer alten Bauchwandnarbe |
| 10 | 15.03.2002 | 15,7 | nein | Behandlung abgeschlossen |
| 11 | 22.03.2002 | 7,1 | nein | Behandlung abgeschlossen |

Überblick über Behandlungen, Tabelle 3

4.3.2. Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung wurde auf zwei Arten protokolliert. Zum einen die Aufenthaltsdauer im MRT-Gerät, zum anderen die reine Therapiedauer. Die Aufenthaltsdauer

beinhaltet die Lagerung der Patientin, die Einstellung der Geräte zur Vitalparameterüberwachung, die Laufzeit des MRT zur prä- und postinterventionellen Bildgebung und die Planungsphase. Im Durchschnitt wurden 155 Minuten dafür benötigt. Die geringste Dauer von 95 Minuten konnte Patientin 1 verzeichnen und am längsten bedurften die Behandlungen der Patientin 3 und 8 (220 und 180 Minuten), da wir hier aus technischen Gründen die Planung wiederholen mussten. Eine Planungswiederholung bedarf der Neuaufnahme von FSE-Sequenzen in coronarer, sagitaler und axialer Richtung sowie der erneuten Zeichnung und Überprüfung des Behandlungsareals, wie unter 3.4.3. ausführlich beschrieben. Die Verzögerungsdauer der Behandlung aufgrund der Beseitigung des technischen Problems betrug bei Patientin 1, 40 Minuten und bei Patientin 8, 20 Minuten. Die reine Therapiedauer beinhaltet die Zeit der Sonifikation und die darauf folgende Kühlungszeit. Durchschnittlich betrug diese 67 Minuten. Die längste Behandlungsdauer hatte mit 95 Minuten Patientin 8, bei welcher auch das größte Behandlungsareal zu verzeichnen war. Am kürzesten verlief die Behandlung mit 40 Minuten bei Patientin 1.

| Patientin | Gesamtzeit im MRT-Gerät [min] | Therapiedauer [min] | Anzahl der Sonifikationen | Dauer einer Sonifikation* [s] | Kühlungsdauer* [s] | Leistung der ersten Probesonifikation [W] | Leistung der Probesonifikationen [W] bei der Temperatureffekt sichtbar wurde | Leistung [W] zur Behandlung* |
|-----------|-------------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------|---|--|------------------------------|
| 1 | 95 | 40 | 20 | 20 | 89 | 28 | 28 | 103 |
| 2 | 160 | 85 | 25 | 20 | 88 | 22 | 30 | 74 |
| 3 | 220 | 70 | 11 | 19 | 93 | 9 | 16 | 56 |
| 4 | 120 | 60 | 21 | 20 | 88 | 12 | 20 | 84 |
| 6 | 135 | 65 | 24 | 20 | 91 | 11 | 30 | 88 |
| 7 | 170 | 90 | 27 | 20 | 96 | 23 | 32 | 118 |
| 8 | 180 | 95 | 30 | 20 | 97 | 25 | 45 | 135 |
| 10 | 165 | 45 | 22 | 20 | 89 | 11 | 30 | 87 |
| 11 | 155 | 55 | 16 | 19 | 88 | 12 | 17 | 74 |

Behandlungsparameter, Tabelle 4

* Wenn diese Parameter während der Behandlung verändert wurden, sind hier die Mittelwerte angegeben

4.3.3. Anzahl der Sonifikationen

Begonnen wurde mit Sonifikationsimpulsen mit einer Leistung von ungefähr 15-20 Watt. Auf eine Sonifikationszeit von durchschnittlich 19,8 Sekunden folgte als Mittelwert aller Behandlungen eine Kühlungszeit von 91 Sekunden. Die kürzeste durchschnittliche Kühlungsdauer war 88 Sekunden, die längste 97 Sekunden.

Appliziert wurden durchschnittlich 21,8 Sonifikationen pro Behandlung. Patientin 3 erhielt die wenigsten (11) und Patientin 8 die meisten (30) Ultraschallimpulse. Abhängig war diese Zahl von der geplanten Größe des Behandlungsvolumens und der verwendeten Fokusgröße und -dichte.

4.3.4. Temperatureffektauswertung

| Patientin | Anzahl der Sonifikationen | Anzahl auf MRT-Bild sichtbarer Sonifikationen | Anzahl der Sonifikationen mit sehr guter Übereinstimmung mit der Referenzkurve | Durchschnittliche Leistung [W] | Minimale Temperatur * in °C | Maximale Temperatur * in °C | Mittlere Temperatur* in °C |
|-----------|---------------------------|---|--|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 1 | 20 | 20 | 17 | 103 | 67,9 | 96,9 | 84 |
| 2 | 25 | 25 | 3 | 74 | 58,1 | 79,7 | 63,6 |
| 3 | 11 | 11 | 2 | 56 | 54,4 | 82,2 | 68 |
| 4 | 21 | 21 | 6 | 84 | 56,5 | 98,1 | 77,5 |
| 6 | 24 | 24 | 12 | 88 | 61,9 | 83,7 | 73,2 |
| 7 | 27 | 27 | 8 | 118 | 57,1 | 106,6 | 77,6 |
| 8 | 30 | 30 | 22 | 135 | 61,9 | 96,2 | 74,1 |
| 10 | 22 | 22 | 8 | 87 | 61,2 | 76,9 | 76 |
| 11 | 16 | 16 | 12 | 74 | 56,2 | 90,6 | 74,5 |

Tabelle 5

*Diese Temperaturen beziehen sich auf die Werte, die nach einer 20 sec Sonifikation auf den temperatursensitiven Bildern im jeweiligen Behandlungsfokus ermittelt wurden.

In der untenstehenden Abbildung wird gezeigt, wie die aus der MRT-Thermometrie erhaltenen Angaben analysiert wurden. Die Abbildung zeigt eine Reihe von temperatursensitiven Aufnahmen, die die Temperaturentwicklung während einer Sonifikation von einer Leistung 70 W und 20 Sekunden zeigt. Der kreisförmige Ultraschallfokus ist sichtbar als der erzielte Temperatureffekt, genauso wie seine Abflachung nach Ende der Sonifikationszeit.

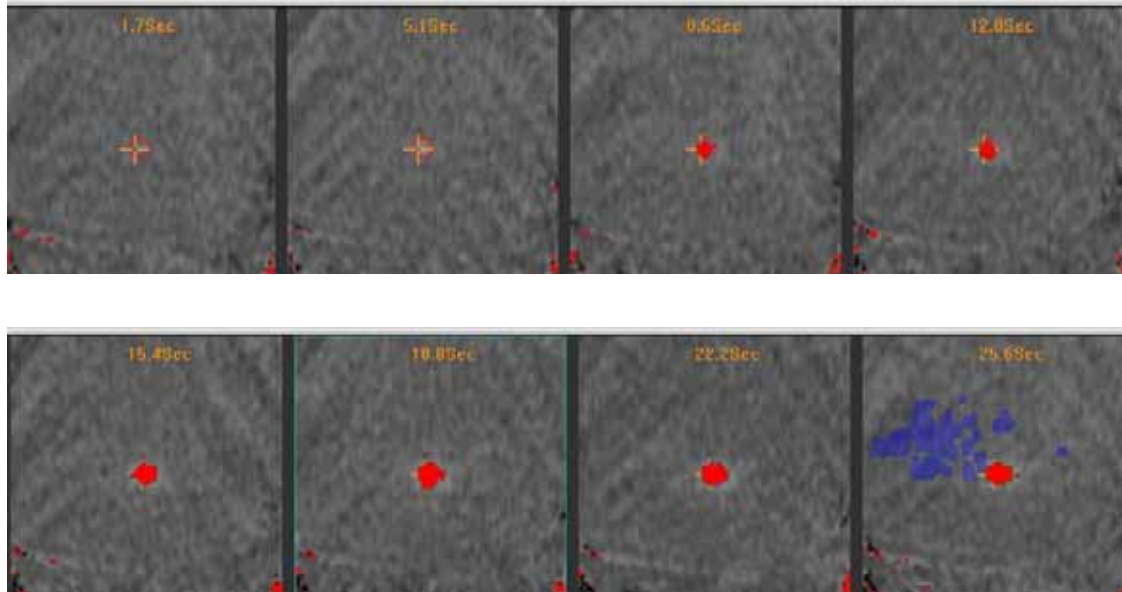


Abb. 7: Temperatursensitive Phasensubtraktion von FSPGR-Sequenzen während einer 20 Sekunden Sonifikation im Leiomyom des Uterus während der Behandlung mit fokussiertem Ultraschall. Die Bilder wurden senkrecht zur Einstrahlrichtung des Ultraschalls aufgenommen. Die rot markierte Fläche widerspiegelt das Areal in dem während dieser Sonifikation Temperaturen über dem Schwellenwert erreicht wurden, die blau markierte Fläche zeigt das gesamte schon mit ausreichender Temperatur behandelte Areal.

Mittlerer Temperaturverlauf während einer Behandlung

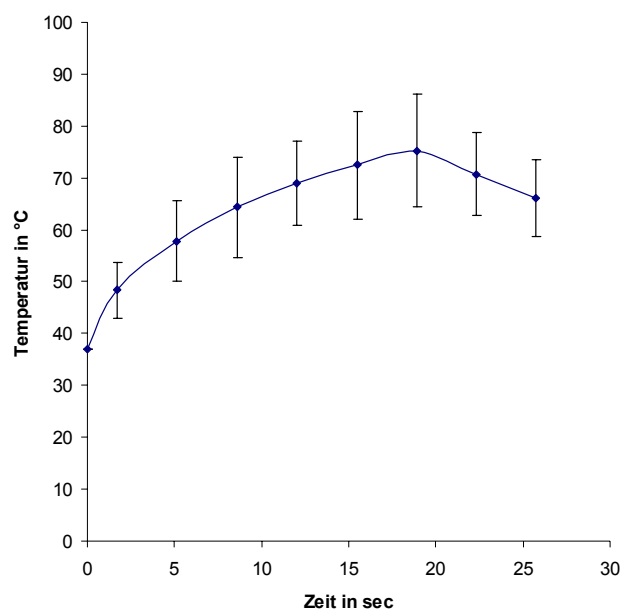


Abb. 8: Temperaturverlauf für Patientin 8, berechnet anhand temperatursensitiver MRT-Sequenzen

Der Graph veranschaulicht die gemessene Temperatur im Bereich des Ultraschallfokus. Ein Punkt beinhaltet den Durchschnitt der Maximaltemperatur von 22 Sonifikationen in einer Behandlung (Patientin 8) gemessen nach jeweils 1,7sec, 5,1sec, 8,6 sec, 12sec, 15,5sec, 18,9sec 22,3sec, 25,7sec. Ebenfalls eingezeichnet sind die Standardabweichungen.

Als Bezugspunkt gilt die Körpertemperatur von 37°C. Es ist zu erkennen, dass nach einem initialen Temperaturanstieg auf durchschnittlich 48,4°C nach 1,7 sec die Temperatur bis zu einem durchschnittlichen Maximum von 74,2°C anstieg. Die Dauer einer Sonifikation betrug 20 sec. Danach sieht man am 22,3sec – Wert, dass die Temperatur schnell wieder sinkt auf einem Mittelwert von 70,8°C und nach 25,7 sec schon auf 66,2°C.

4.4. Verträglichkeit der Behandlung, Analgetika- und Sedativabedarf, Schmerzen und sonstige Nebenwirkungen

| Patientennummer | Schmerzen | Sonstige Nebenwirkung | Analgetikabedarf | Sedativabedarf |
|-----------------|-----------|-----------------------|---|----------------|
| 1 | 1 | 0 | Remifentanyl 60mikrog, Novalgin 2mg, | |
| 2 | 1 | 0 | Novalgin 2mg, | Diazepam 5mg |
| 3 | 2 | 0 | Novalgin 2mg, | Diazepam 5mg |
| 4 | 1 | 0 | Dipidolor 3mg, | Dormicum 3mg |
| 5 | - | 0 | | |
| 6 | 0 | 0 | Dipidolor 1mg | Dormicum 2mg |
| 7 | 1 | 0 | Dipidolor 3,5mg, | Dormicum 3mg |
| 8 | 1 | 2 | Dipidolor 3mg, | Dormicum 4mg |
| 9 | - | 0 | | |
| 10 | 1 | 0 | Dipidolor 3,5mg, | Dormicum 3mg |
| 11 | 0 | 0 | Dipidolor 2mg | Dormicum 2mg |

Tabelle 6. Verträglichkeit der Therapie, Sedativa- und Analgetikabedarf, Schmerz- und Nebenwirkungsskala: 0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = stark

4.4.1. Sedierung und Analgesie

Patientin 1 erhielt während der Behandlung 2mg Novalgin® und 60µg Remifentanyl® unter Kontrolle eines Anästhesisten. Bei den folgenden Patientinnen wurde auf eine intensive Kontrolle durch einen Anästhesisten verzichtet. Patientin 2 und 3 erhielten 2mg Novalgin® und 5mg Diazepam®. Die weiteren Patienten erhielten je nach Bedarf zur Sedation im Durchschnitt 2,7mg Dormicum® und als Analgetikum 2,8mg Dipidolor®. Die geringste

benötigte Menge war 1mg Dormicum® und 2 mg Dipidolor®. Die maximale Menge betrug 3,5g Dormicum® und 4mg Dipidolor®.

4.4.2. Schmerzen und Nebenwirkungen während der Behandlung

Von den 9 behandelten Patientinnen hatten 2 keine, 6 geringe und 1 Patientin moderate Schmerzen (Schmerzdurchschnitt bei 0,9). Eine Patientin beklagte sich über Hitze. Die mit Novalgin® analgesierten Patientinnen (Patientin 1 bis 3) hatten eine mittlere Schmerzpunktzahl von 1,3, die mit Dipidolor® und Dormicum® medikamentierten Patientinnen einen mittleren Punktwert von 0,7. Als sonstige Nebenwirkung muss ein Hitzegefühl auf der Bauchdecke genannt werden.

4.5. Verlaufskontrollen

Drei bis fünf Tage nach der Behandlung, im Mittel 3,6 Tage, wurde anhand von MRT-Aufnahmen, körperlicher Untersuchung, und einem von der Patientin ausgefüllten Fragebogen der Therapieeffekt kontrolliert.

| Patientin | Intervall zur Therapie (Tage) | Perfusionsdefekt, 3 Achsen (in cm ³) | Perfusionsdefekt 3 D (in cm ³) | Ödem | Gewebeschädigung von umliegenden Strukturen |
|-----------|-------------------------------|--|--|------|---|
| 1 | 3 | 31,8 | 47,3 | 1 | 0 |
| 2 | 3 | 21,0 | 6,5 | 0 | 0 |
| 3 | 4 | 2,8 | 3,5 | 0 | 0 |
| 4 | 3 | 12,3 | 14,5 | 0 | 0 |
| 6 | 5 | 11,1 | 12,3 | 0 | 0 |
| 7 | 3 | 34,9 | 32,6 | 0 | 0 |
| 8 | 3 | 52,4 | 48,1 | 1 | 0 |
| 10 | 3 | 24,3 | 17,6 | 2 | 0 |
| 11 | 5 | 10,1 | 8,7 | 0 | 0 |

Tabelle 7, Skala für Ödem und Geweschädigung: 0= kein 1=gering, 2=moderat, 3= stark

4.5.1. Perfusionsdefekt

Der dabei ermittelte Perfusionsdefekt ist das Areal ohne Kontrastmittelanreicherung auf den T1-gewichteten Aufnahmen, charakterisierend für Devaskularisierung und nekrotisch gewordenes Gewebe.

Der auf herkömmliche Weise (3 Achsen) ermittelte Perfusionsdefekt betrug im Median $21,0\text{cm}^3$. Bei der dreidimensionalen Auswertung ergab sich eine mediane Größe von $14,5\text{cm}^3$. Patientin 8 zeigte multifokale Perfusionsdefekte im Gebiet der vorangegangenen Behandlung. Das als Perfusionsdefekt definierte Areal von Patientin 8 ist das Gebiet mit unterschiedlich stark gesunkener Kontrastmittelanreicherung. Bei den anderen Patientinnen ist der Perfusionsdefekt gleichzusetzen mit dem Fehlen einer Kontrastmittelanreicherung in diesem Gebiet.

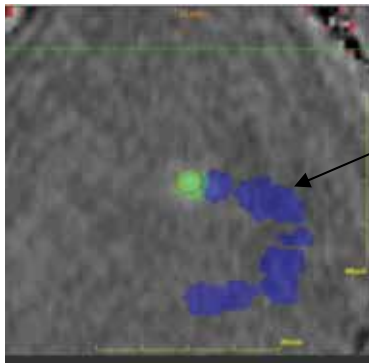


Abb. 9a: Patientin 8, behandeltes Areal auf PRF-Thermosensitivem Bild nach der 1. Hälfte der Behandlungszeit

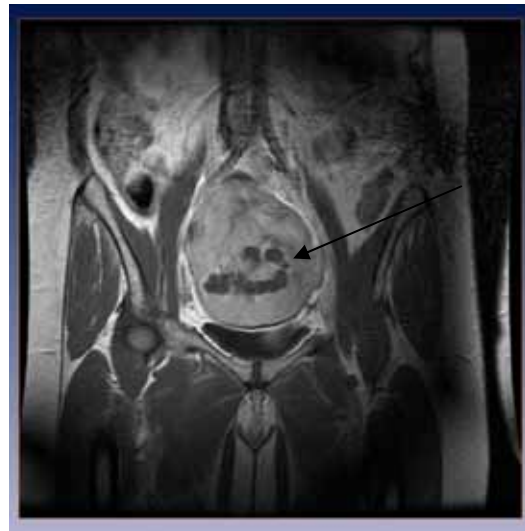


Abb. 9b: Patientin 8, Perfusionsdefekt, MRT, T1-gewichtet

4.5.2. Ödem, Gewebsschädigung angrenzender Strukturen

Ein Ödem präsentiert sich auf T2-gewichteten Bildern als hyperintenses (weißes) Areal. Das entstandene Ödem im Myom hatte einen Durchschnittswert von 0,6. Sechs Patientinnen zeigten kein Ödem auf den T2-gewichteten Sequenzen, zwei ein leichtes und eine Patientin ein moderates Ödem. Außerhalb der Myomkapsel zeigten sich keine Hinweise auf ein Ödem. Die Auswertung mittels MRT-Bilder ergab bei keiner der Patientinnen eine Schädigung des angrenzenden Gewebes. Sowohl das umliegende Myometrium, das Endometrium und die Serosa als auch Darm und Blase, auf die besonderes Augenmerk gerichtet wurde, zeigten keine thermische Schädigung.

4.5.3. Schmerzen und Nebenwirkungen nach der Therapie

| Patientin | Schmerzen | Nebenwirkung | Unwohlsein |
|-----------|-----------|--------------|--|
| 1 | 0 | 0 | keine |
| 2 | 0 | 0 | keine |
| 3 | 1 | 0 | keine |
| 4 | 1 | 1 | Schwächegefühl |
| 6 | 0 | 1 | leichte abdominale Schwellung |
| 7 | 1 | 1 | Schwächegefühl |
| 8 | 0 | 1 | Schwindel, leichte abdominale Schwellung |
| 10 | 0 | 0 | keine |
| 11 | 1 | 0 | Schwächegefühl |

Tabelle 8, Schmerzen und Nebenwirkungen

5 der 9 Patientinnen gaben am Tag der Nachuntersuchung an, seit der Behandlung keine Schmerzen bemerkt zu haben. Vier Patientinnen hatten leichte Schmerzen (Schmerzwert nach der Behandlung von 0,6). Eine Patientin hatte kontinuierlich leichte Schmerzen in der Beckengegend, die jedoch nicht ausstrahlten. Drei Patientinnen gaben an Stiche in der Region des Uterus gespürt zu haben, die nur kurzzeitig auftraten und danach auch wieder vollständig verschwanden. Eine Patientin verspürte Schwindel und vier Patientinnen empfanden ein Schwächegefühl. Zwei Patientinnen gaben eine von außen fühlbare Schwellung über der Behandlungsregion an. Eine Veränderung der Bauchhaut (Rötung, Ulzeration, Narbenbildung, Einziehung) wurde nicht beobachtet. Keine der Patientinnen wies eine Verbrennung im Bereich der Eintrittsstelle des Ultraschalls auf. Patientin 4 zeigte eine allergische Reaktion (Urticaria am gesamten Integument) nach der Untersuchung am MRT. Eine Zunahme in der Stärke der Menstruationsblutung mit Abgang von Blutgerinnseln gab Patientin 11 nach der Behandlung an. Die Patientinnen wiesen keinerlei Darm- oder Blasensymptome auf, die auf eine Verbrennung oder Beschädigung hinweisen könnten. Keine der Patientinnen hatte eine innere oder äußere Blutung, auch ein abnormaler Ausfluss wurde von keiner der Frauen berichtet. Fieber und Erbrechen als Infektionszeichen bemerkte keine der neun Patientinnen.

4.5.4. Benötigte Medikamente nach der Behandlung

Ausgenommen Patientin 1, die aufgrund der OP die ASS-Einnahme unterbrach, änderte keine der neun Patientinnen ihre Medikation zwischen Behandlungstag und Nachkontrolltermin.

4.5.5. Auswertung Fragebogen

Vorbereitung auf die Behandlung und Nebenwirkungen

| | | | | | |
|-------------------------|-------------|-----|--------------|-------|--------------|
| Antwort auf Fragebogen | vollständig | Gut | Einigermaßen | Etwas | Unzureichend |
| Anzahl der Patientinnen | 3 | 2 | 4 | 0 | 0 |

Vorbereitung auf die Behandlungsmaßnahmen im Hinblick auf das Informationsbedürfnis

| | | | | | |
|-------------------------|--|------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Antwort auf Fragebogen | All meine Bedürfnisse zufrieden gestellt | Sehr zufriedenstellend | Zufriedenstellend | Einigermassen zufriedenstellend | Nicht zufriedenstellend |
| Anzahl der Patientinnen | 3 | 5 | 1 | 0 | 0 |

Dauer der Behandlung:

| | | | | | |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------|
| Antwort auf Fragebogen | Viel kürzer als erwartet | Etwas kürzer als erwartet | So lang wie erwartet | Etwas länger als erwartet | Viel länger als erwartet |
| Anzahl der Patientinnen | 0 | 1 | 2 | 3 | 3 |

Nervosität vor der Behandlung:

| | | | | | |
|-------------------------|------------------------|------------------|-----------------|-------------|---------------|
| Antwort auf Fragebogen | Überhaupt nicht nervös | Ein wenig nervös | Ziemlich nervös | Sehr nervös | Extrem nervös |
| Anzahl der Patientinnen | 2 | 2 | 2 | 3 | 0 |

Wirkung der Medikamente gegen Unruhe und Nervosität

| | | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|------------------------|-----------------|---------------------------|
| Antwort auf Fragebogen | Komplett gelindert | Sehr gelindert | Einigermaßen gelindert | Etwas gelindert | Überhaupt nicht gelindert |
| Anzahl der Patientinnen | 2 | 2 | 2 | 3 | 0 |

Schmerzen während der Behandlung:

| | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| Antwort auf Fragebogen | Überhaupt nicht schmerzhaft | Kaum schmerzhaft | Mäßig schmerzhaft | Ziemlich schmerzhaft | Sehr schmerzhaft |
| Anzahl der Patientinnen | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 |

Wirkung der Medikamente gegen Schmerzen

| | | | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|------------------------|-----------------|---------------------------|
| Antwort auf Fragebogen | Komplett gelindert | Sehr gelindert | Einigermaßen gelindert | Etwas gelindert | Überhaupt nicht gelindert |
| Anzahl der Patientinnen | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 |

Schmerzen und Beschwerden in den Tagen nach der Behandlung:

| | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| Antwort auf Fragebogen | Überhaupt nicht schmerzhaft | Kaum schmerzhaft | Mäßig schmerzhaft | Ziemlich schmerzhaft | Sehr schmerzhaft |
| Anzahl der Patientinnen | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 |

Hautverbrennungen: Keine der Patientinnen bemerkte irgendwelche Veränderungen auf der Haut, die auf eine Verbrennung hindeuten konnten.

4.6. Operation

Im Durchschnitt 12,8 (Median 11) Tage nach der Behandlung mit HIFUS wurden die Patientinnen stationär aufgenommen und operiert. Der kürzeste Abstand zwischen Behandlung und OP waren 5 Tage, die längste Zeit betrug 20 Tage.

| Patientin | Tag der Operation | Tage zwischen HIFUS und OP | Dauer der OP (min) | Art der OP | Krankenhaus-aufenthalt (d) |
|-----------|-------------------|----------------------------|--------------------|----------------|----------------------------|
| 1 | 04.01.2002 | 17 | 103 | HE, s.A | 9 |
| 2 | 10.01.2002 | 6 | 80 | HE, c.A. | 9 |
| 3 | 31.01.2002 | 20 | 59 | HE, vag. ,c.A. | 9 |
| 4 | 11.02.2002 | 17 | 50 | HE vag., s.A. | 7 |
| 6 | 19.02.2002 | 11 | 46 | HE, s.A. | 8 |
| 7 | 27.02.2002 | 5 | 90 | HE, s.A. | 8 |
| 8 | 01.03.2002 | 9 | 144 | HE, s.A. | 8 |
| 10 | 26.03.2002 | 11 | 71 | HE, s.A. | 10 |
| 11 | 10.04.2002 | 19 | 96 | HE, s.A. | 8 |

Operation, Tabelle 9

HE = Hysterektomie (abdominal), vag. = vaginal, s.A.= sine Adnexe, c.A.= cum Adnexe

Bei Patientin 2 wurde eine Hysterektomie einschließlich der Adnexe durchgeführt, aufgrund jeweils einer fibrosierten Endometriosezyste im Ovar. Patientin 3 erhielt eine Adnektomie links aufgrund von multiplen Zysten, die sich histologisch als Follikelzysten darstellten, jeweils solitäre Endometriose- und Dermoidzysten. Patientin 11 erhielt zusätzlich zur Hysterektomie eine Zystenexstirpation am rechten Ovar.

Nach der Hysterektomie erhielt Patientin 1 orale Antibiose aufgrund eines Atemwegsinfekts. Der Abschlussbefund war unauffällig, bis auf ein Hämatom im Wundbereich. Der Krankenhausaufenthalt der anderen Patientinnen gestaltete sich problemlos.

4.7. Pathologische Auswertung

4.7.1. Größe und Gewicht des Hysterektomiepräparates

| Patientin | Gewicht in g | Länge (Cervix-Fundus) in cm | Breite (rechts-links) in cm | Tiefe (anterior-posterior) in cm |
|-----------|--------------|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 785,4 | 19,0 | 12,0 | 9,0 |
| 2 | 381,4 | 14,0 | 11,5 | 7,5 |
| 3 | 435,0 | Nicht beurteilbar (nach vaginaler HE in 13 Teilen eingeliefert) | | |
| 4 | 136,7 | 10,0 | 7,5 | 6,0 |
| 6 | 345,6 | 11,1 | 9,5 | 6,0 |
| 7 | 150,0 | 11,5 | 11,0 | 9,0 |
| 8 | 652,3 | 8,5 | 5,0 | 4,8 |
| 10 | 259,8 | 10,0 | 6,5 | 8,0 |
| 11 | 481,0 | 12,0 | 10,5 | 11,0 |

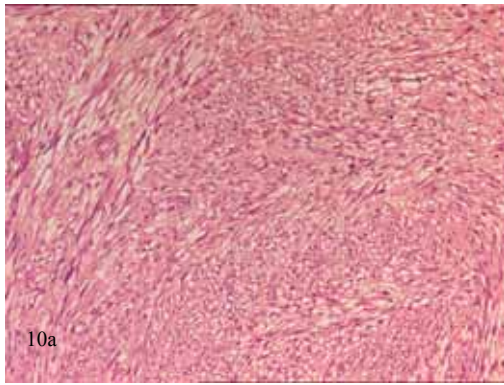
Größe und Gewicht des Uterus, Tabelle 10

Das Gewicht der Uteri war im Median 381,4g. Das Gewicht des leichtesten Uterus betrug 136,7g und des schwersten 785,4g

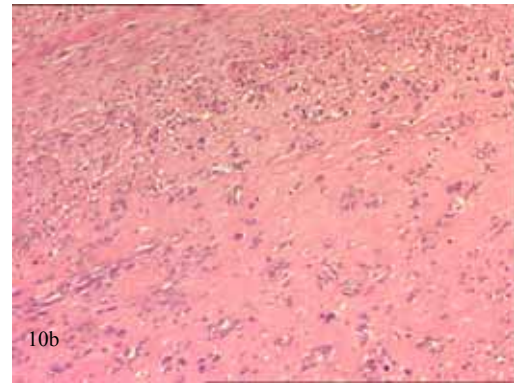
4.7.2. Charakteristika der Myome

| Patient | Anzahl der Myome | Lokalisation (anterior, posterior, fundus) | Lokalisation (submukosal, intramural, subserosal) |
|---------|------------------|--|---|
| 1 | 3 | f | subm., intramur., subser. |
| 2 | 4 | a,p,f | intramur. subser. |
| 3 | >5 | a,p,f | subm., intramur., subser. |
| 4 | 3 | a,f | intramur. subser. |
| 6 | >5 | a,p,f | subm., intramur., subser. |
| 7 | 1 | a | intramural |
| 8 | 1 | f | intramural |
| 10 | 2 | a | intramural |
| 11 | >5 | 3a, 1p, 4f | intramur. subser. |

Charakteristika des Uterus myomatosus, Tabelle 11



Leiomyom vom normalen Typ (Pat. 1)



Hyalinisiertes Leiomyom (Pat. 6)

Bei der histologischen Auswertung der behandelten Myome fanden sich bei allen Patientinnen Leiomyome vom normalen Typ (Abb. 10a). Auf dem Bild sind die wirbelig umeinander angeordneten Muskelfaserbündel sehr gut dargestellt. Weiterhin sieht man die elongierten zigarrenförmig angeordneten Zellkerne. Bei 5 der 11 Patientinnen befanden sich meist diskontinuierliche Hyalinosen im Leiomyom (Abb.10b).

4.7.3. Makroskopische und mikroskopische Auswertung des Behandlungsareals und des umgebenden Gewebes

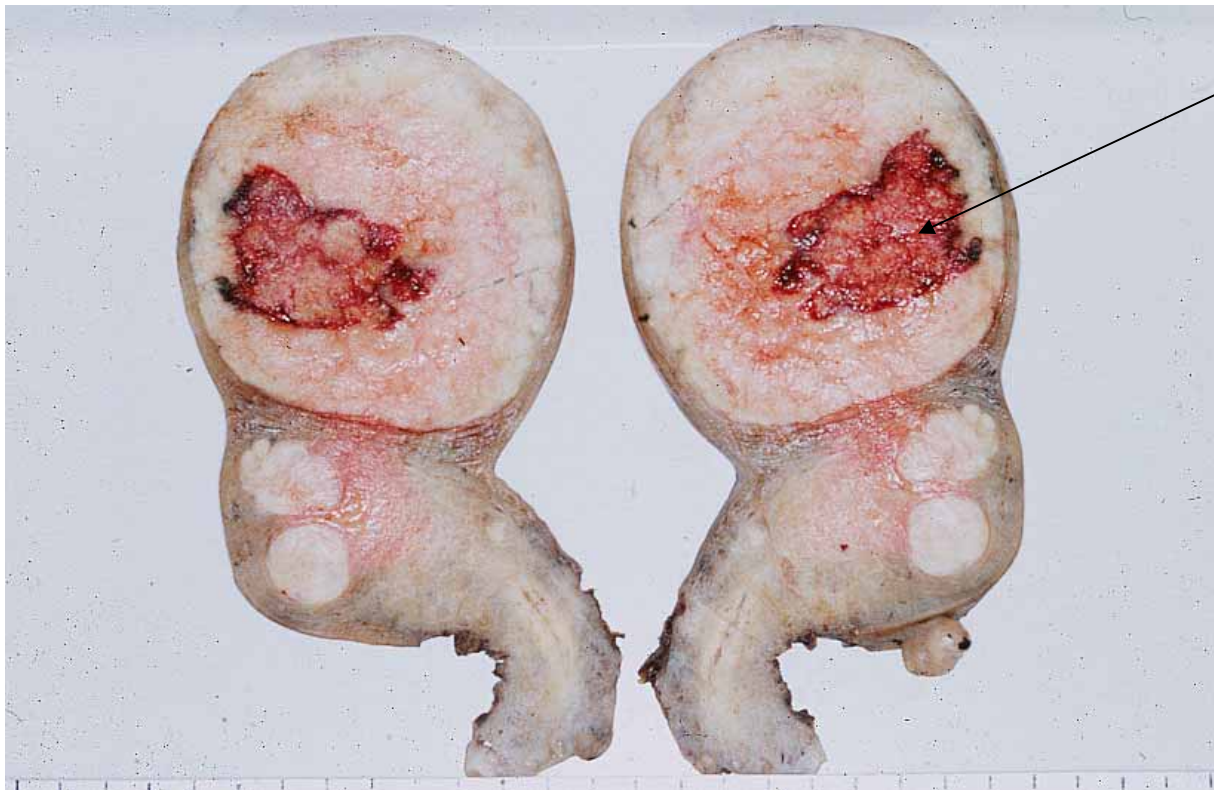


Abb. 11: Hysterektomiepräparat Patientin 1, Makroskopisches Bild vom Behandlungsareal

4.7.3.1. Bewertung Endometrium, Myometrium und Serosa

Durch die histologische Auswertung konnte bestätigt werden, dass bei keiner unserer Patientinnen die Nekrose über die Myomkapsel hinaus reichte. Das Endometrium, Myometrium und die Serosa waren in allen 9 untersuchten Präparaten vital. Es fanden sich keine nekrotischen Zellen oder Zellatypien.

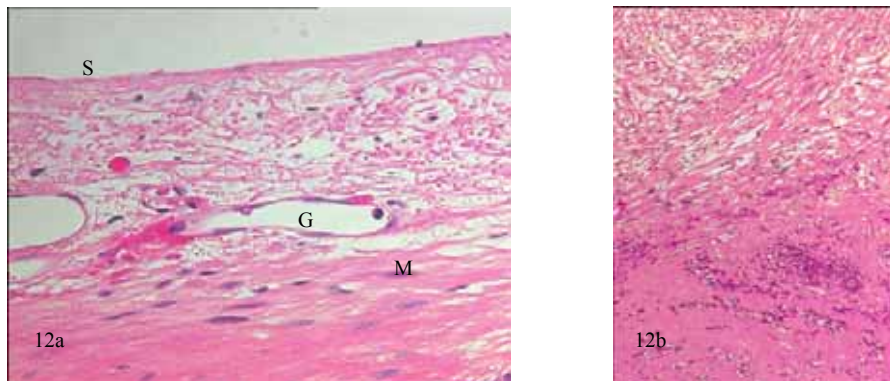


Abb. 12: Über Behandlungsareal gelegenes Myomgewebe, Myometrium und Serosa von Pat. 6. Abb.12a: Sichtbar ist eine vitale Serosa (S), vitale Myozyten (M) und ein vitales Gefäß (G), 12b: vitale Leiomyozyten in der oberen Bildhälfte, Hämorrhagische Nekrose in der unteren Bildhälfte verdeutlichen die Begrenzung zwischen behandeltem und nicht behandeltem Areal.

4.7.3.2. Behandeltes Myom

Nekrosezone

Die Nekrose bestand aus einer eosinophilen zentralen Zone mit untergegangenen, meist nur noch schattenhaft erkennbare Myozyten. Es zeigte sich keine lymphozytäre oder granulozytäre Reaktion.

Die Nekrose betrug im Mittel $22,4 \text{ cm}^3$, mit einem Minimum von 2 cm^3 und einem Maximum von $65,4 \text{ cm}^3$ und einem Median von $11,5 \text{ cm}^3$. In der Mitte des Nekroseareals befand sich Bindegewebe ohne vitale Zellen, mit einer sekundären Einblutung. Eine solche Hämorrhagie die hinweisend auf einen Endothelschaden ist, befand sich vergesellschaftet mit der Nekrose in allen Behandlungsarealen und war von dieser oft nicht eindeutig abgrenzbar. Sie war im Durchschnitt $26,5 \text{ cm}^3$ groß, die kleinste Hämorrhagie betrug $0,5 \text{ cm}^3$ und die größte betrug $52,4 \text{ cm}^3$.

Die Gefäße zeigten eine fibrinoide Wandnekrose ohne zelluläre Reaktion.

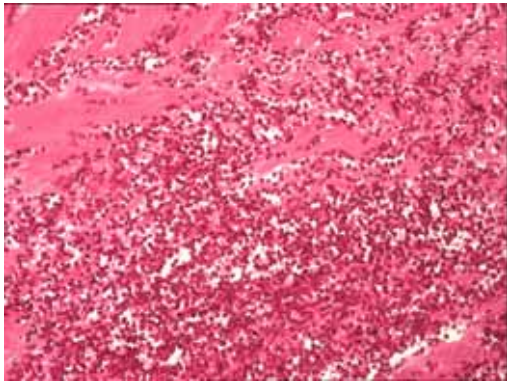


Abb. 13: Hämorrhagische Nekrose, keine vitalen Leiomyozyten mehr sichtbar

Am Übergang zum noch vitalen Leiomyomgewebe befand sich die Demarkationszone mit einem hämorrhagischen Randsaum. In dieser Zone sind kleine Zellkerne, Kernpyknosen mit dichtem Chromatin sichtbar, die auf eine subletale Zellschädigung hinweisen.

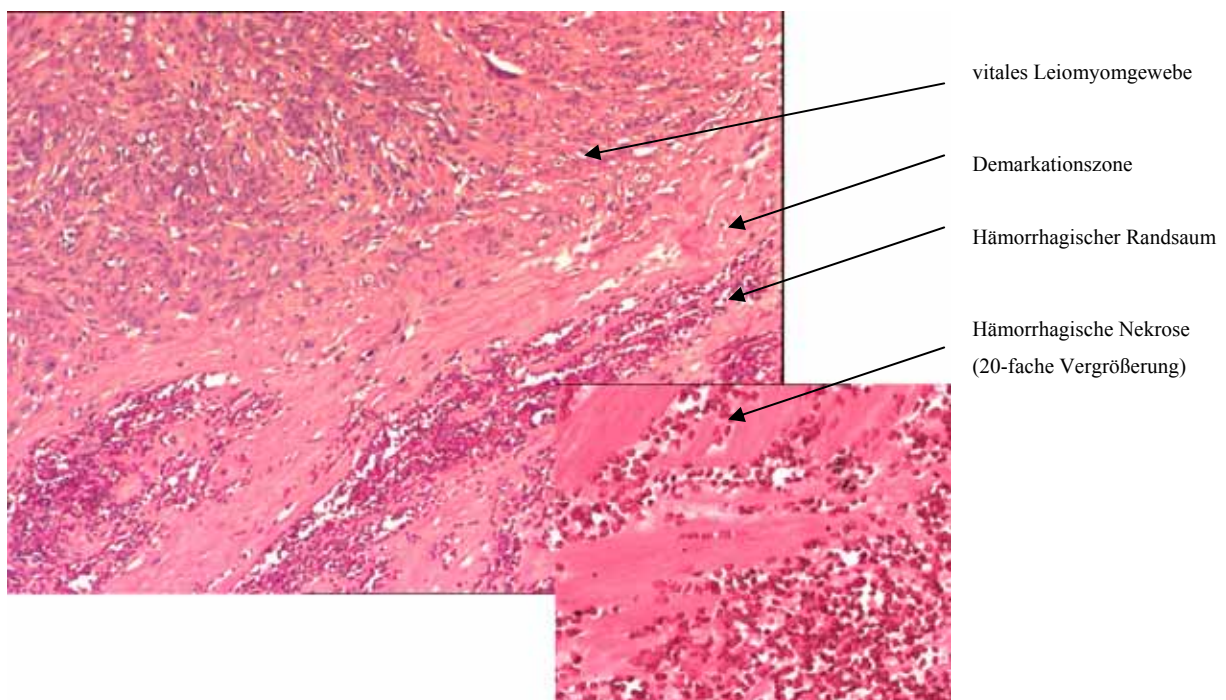


Abb. 14: Übergang Leiomyomgewebe zu Nekrose (Pat. 6)

Kalzifikation, Atypien

Es wurde bei keiner unserer Patientinnen eine Kalzifikationen oder zelluäre Atypie festgestellt.

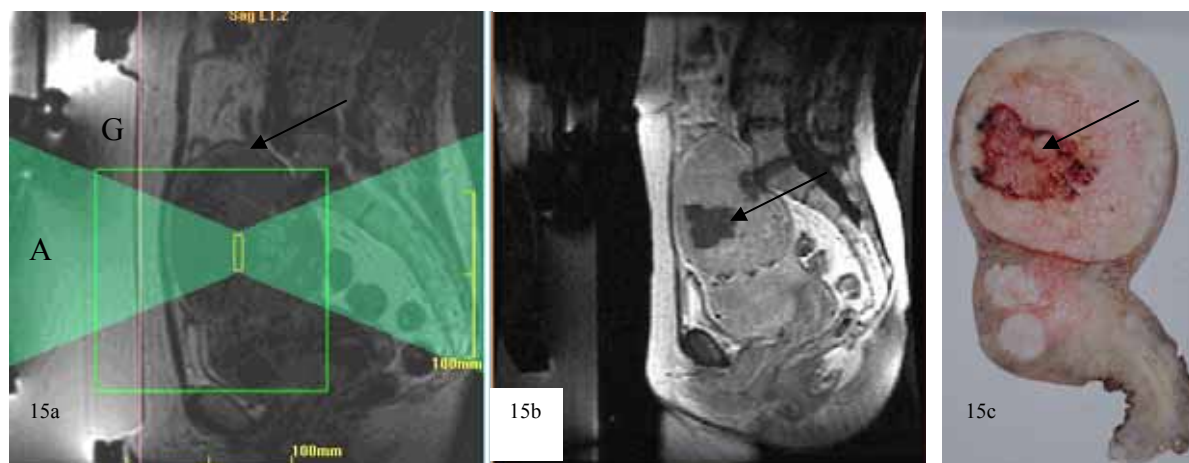
Erhöhte mitotische Aktivität

Bei vier Patientinnen zeigt sich eine Mitose per HPF, bei zwei anderen zeigten sich 2 Mitosen per 10 HPF. Bei drei Patientinnen wurden keine Mitosen gefunden.

4.8. Vergleichende Auswertung von Behandlungsareal, Perfusionsdefekt und Nekrosezone

| Patient | Behandlungsareal (MRT) | | | | Perfusionsdefekt Standard (MRT) | | | | Nekrosezone (Pathologie) | | | |
|---------|------------------------|---------|---------|----------------------------|---------------------------------|--------|------|----------------------------|--------------------------|--------|------|----------------------------|
| | Länge | Breite | Höhe | Volumen [cm ³] | Länge | Breite | Höhe | Volumen [cm ³] | Länge | Breite | Höhe | Volumen [cm ³] |
| 1 | 3,3 | 2,7 | 2,7 | 18,8 | 4,1 | 3,9 | 3,8 | 31,8 | 4,5 | 3,5 | 5,0 | 41,2 |
| 2 | 2,7 | 2,3 | 1,7 | 8,16 | 3,9 | 2,7 | 3,8 | 21,0 | 2,5 | 2,0 | 2,0 | 5,2 |
| 3 | 1,4 | 1,0 | 1,7 | 1,82 | 1,9 | 1,4 | 2 | 2,8 | 1,7 | 1,5 | 1,5 | 2,0 |
| 4 | 3,7 | 2,1 | 1,9 | 11,5 | 2,7 | 3,0 | 2,9 | 12,3 | 3,0 | 2,6 | 2,8 | 11,4 |
| 6 | 3,5 | 2,2 | 1,8 | 11,3 | 2,6 | 2,9 | 2,8 | 11,1 | 3,0 | 1,9 | 3,0 | 9,0 |
| 7 | 4,7 | 3,1 | 2,5 | 28,1 | 4 | 3,7 | 4,5 | 34,9 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 14,1 |
| 8 | 3,5;2,8 | 2,7;1,8 | 2,7;2,7 | 30,4 | 6,4 | 4,6 | 3,4 | 52,4 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 65,4 |
| 10 | 3,6 | 3,3 | 1,7 | 15,7 | 3,9 | 3,5 | 3,4 | 24,3 | 3,5 | 2,5 | 2,5 | 11,5 |
| 11 | 2,7 | 1,8 | 1,8 | 7,1 | 3,1 | 3,1 | 2 | 10,1 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 8,2 |

Tabelle 12, aufgrund der Behandlungsunterbrechung bei Patientin 8 wurde eine erneute Planung durchgeführt und damit auch zwei Behandlungsareale ausgemessen, die zum Gesamtvolumen addiert wurden.

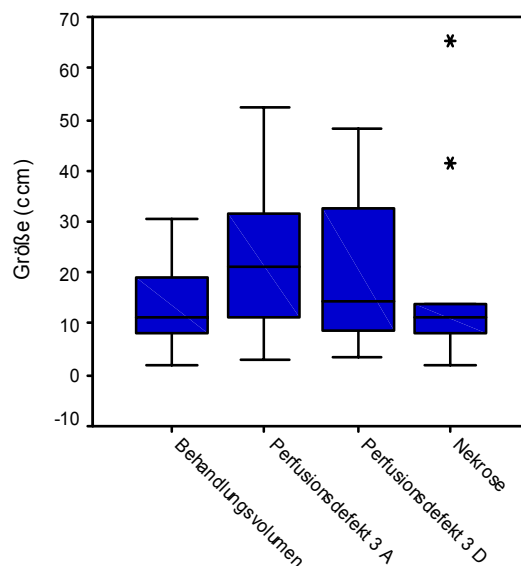


Patientin 1, Abb. 15a: Lagerung der Patientin in Bauchlage über dem Ultraschallapplikator (A) und Gelkissen (G). Das Myom (Pfeil) liegt mittig im Schallverlauf. 15b: Nach Therapie zeigt die Kontrastmittelstudie einen scharf umschriebenen Perfusionsausfall. 15c: Im Makropräparat findet sich die korrespondierende Nekrosezone.

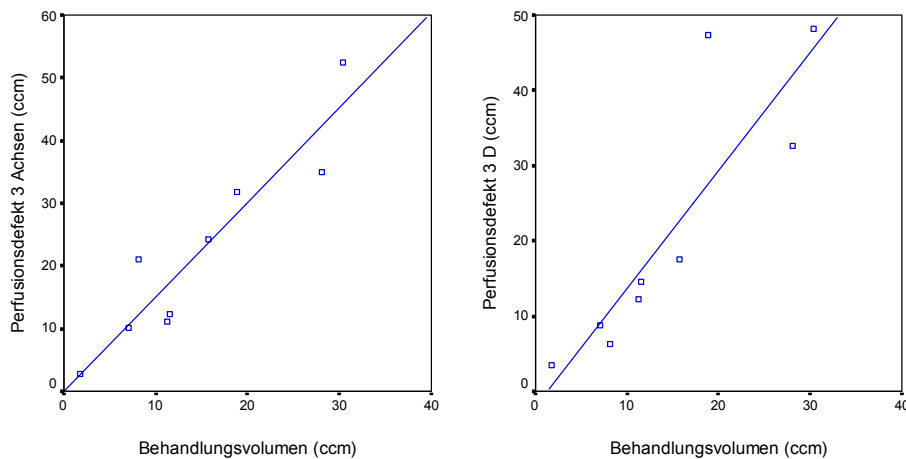
Die folgenden Boxplots geben einen Überblick über die Größenverteilung von Behandlungsvolumen, Perfusionsdefekt 3D, 3A und Nekrosevolumen.

Das Behandlungsvolumen betrug im Median 11,5cm³ (Q₀=23,5; Q_u =7,3). Der 3D-Perfusionsdefekt war im Median 14,5cm³ groß (Q₀=40,0; Q_u =7,5), der

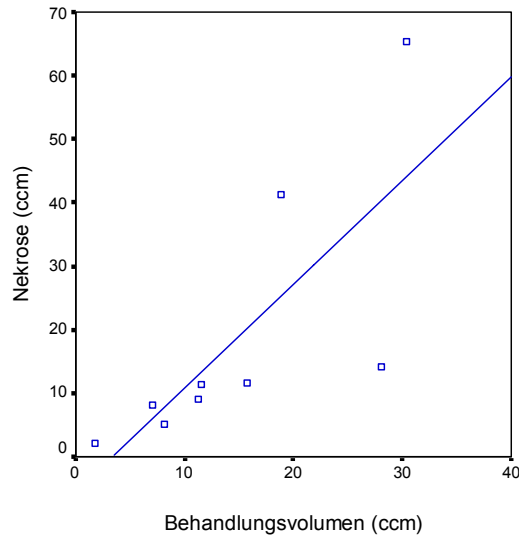
3Achsenperfusionsdefekt ergab im Median 21,0cm³ (Q₀=33,4; Q_u=10,6). Der Median der Nekrosegröße lag bei 11,4 (Q₀=27,65; Q_u=6,7). Im Wilcoxonstest war nur der Unterschied zwischen Behandlungsvolumen und Perfusionsdefekt 3A mit p=0,028 signifikant.



Korrelation von Behandlungsvolumen mit Perfusionsdefekt und Nekrosevolumen

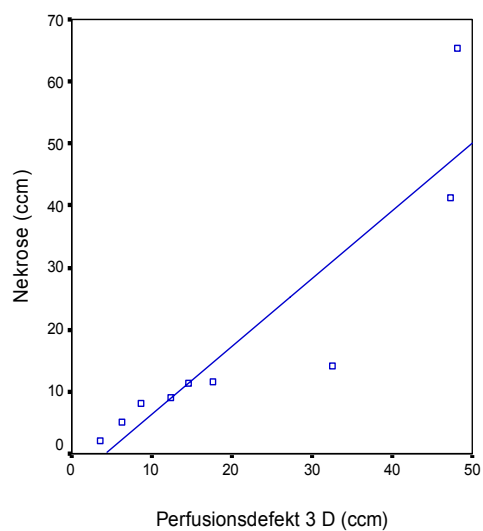
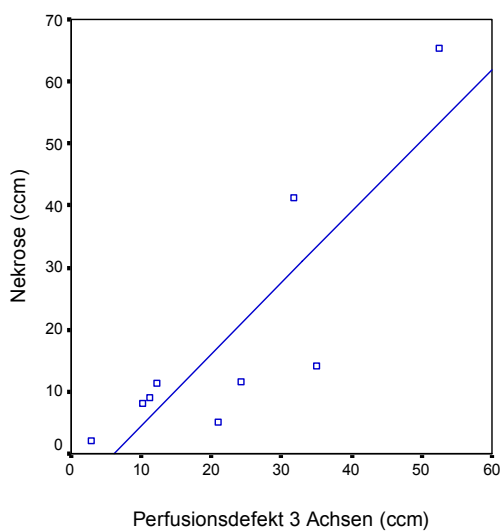


Bei der Korrelationsanalyse von dem Behandlungsvolumen mit dem Perfusionsdefekten 3-Achsen und 3-dimensional ergibt sich ein positiver Spearman'scher Korrelationskoeffizient von 0,967 für den 3D Perfusionsdefekt und von 0,95 für den 3-Achsen Perfusionsdefekt. Der P-Wert liegt für beide Analysen unter 0,01. Die Gerade zeigt die lineare Regression.



Die Nekrosegröße ist positiv ($r = 0,967$) mit dem Behandlungsvolumen korreliert. Der p-Wert liegt unter 0,01. In einer zweiten Analyse ohne die beiden statistischen Ausreißer (Nekrosewerte 41,2; 65,2 cm³) zeigte sich ein nur geringfügig kleinerer Korrelationskoeffizient von 0,875 mit gleich gebliebener Signifikanz von $p < 0,01$.

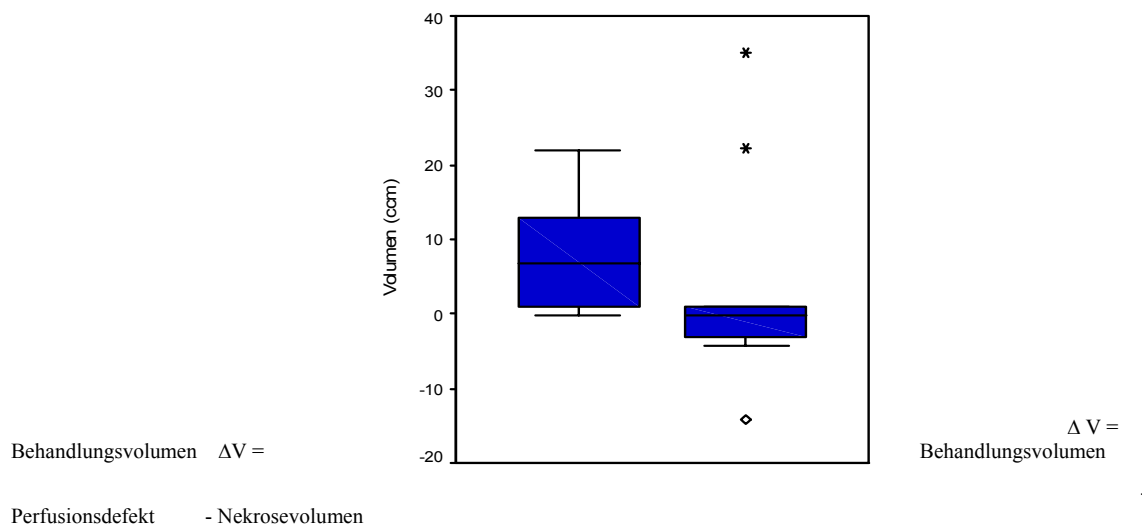
Korrelation Perfusionsdefekt und Nekrose



Bei der Korrelationsanalyse von Perfusionsdefekt und Nekrosegröße ergab sich für den 3-Achsen Perfusionsdefekt ein Korrelationskoeffizient von 0,883 und für den 3D-

Perfusionsdefekt ein Korrelationskoeffizient von 1,0. Für beide Analysen war der P-Wert $<0,01$. Die Analyse wurde zusätzlich ohne die beiden Ausreißer durchgeführt und zeigte hierbei einen Korrelationskoeffizienten von 0,887 für den 3D Perfusionsdefekt mit $p<0,01$, jedoch keine Signifikanz für den 3-Achsen Perfusionsdefekt.

Volumenänderung des Perfusionsdefektes sowie des Nekrosevolumens bezüglich der Größe des Behandlungsvolumens



Die absolute Volumenänderung des Perfusionsdefektes (links) sowie der Nekrosegröße (rechts) bezogen auf das Behandlungsareal wird in den vorliegenden Boxplots veranschaulicht.

Die mediane Zunahme des Perfusionsdefektes liegt bei $6,76 \text{ cm}^3$ ($Q_o = 12,9$; $Q_u = 0,9$).

Das Nekrosevolumen zeigt eine mediane Veränderung von $-0,1 \text{ cm}^3$ gegenüber dem Behandlungsvolumen ($Q_o = 11,7$; $Q_u = -3,6$). Die Analysen zeigen im Friedmantest mit $p=0,096$ keine Signifikanz, was stellvertretend für eine nur geringfügige Veränderung des behandelten Volumens zu dem entstandenen Perfusionsdefekt und der entstandenen Nekrose steht.

Die relative Veränderung des Perfusionsdefektes (Quotient Perfusionsdefekt/Behandlungsvolumen) beziehungsweise der Nekrosegröße (Quotient aus Nekrosevolumen/Behandlungsvolumen) wurde mittels T-Test untersucht. Dabei ergab sich im Durchschnitt ein 1,5fach größerer Perfusionsdefekt als das Behandlungsareal mit einem 95%-Konfidenzintervall $[1,2; 1,9]$. Für die Nekrosegröße ergab sich eine mittlere Volumenzunahme um das 1,1fache mit einem 95%-Konfidenzintervall $[0,7; 1,6]$

Analyse der 2 Methoden zur Berechnung der Größe des Perfusionsdefektes - Bland und Altman Plot

Zur Untersuchung der Messdifferenzen zwischen den auf unterschiedliche Arten ermittelten Perfusionsdefekten (3Achsenmethode, digitale Bildbearbeitung) wurde ein Bland und Altman Plot erstellt.

Hierbei trägt man die einzelnen Messdifferenzen (3A-3D) in Abhängigkeit zu den jeweiligen Mittelwerten ($([3A+3D]:2)$) der beiden Messmethoden in einem Punktediagramm zueinander auf. Die 3Achsen-Messmethode ergab im Durchschnitt einen um $1,1 \text{ cm}^3$ größeren Volumenwert ergibt als die 3D-Messmethode mit jeweils 2 Standardabweichungen [15,1;-17,3]. Der systematische Fehler ist demnach nicht groß, da keine der beiden Methoden generell höhere oder niedrigere Werte ergibt.

5. Diskussion

MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall ist eine nicht invasive Methode zur Thermoablation von Geweben. Die Durchführbarkeit der Behandlung am Menschen wurde erstmals bei Frauen mit Fibroadenomen der Brust demonstriert (Hynynen, Pomeroy et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit wurde die erste Anwendung von MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall bei der Behandlung von Uterusmyomen beschrieben. Untersucht wurden Durchführbarkeit und Sicherheit dieser neuen Methode.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Methode ausführbar und sicher ist, und bei keiner unserer Patientinnen ein Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu verzeichnen war.

Auch können die Vorteile der Kombination von MRT mit fokussiertem Ultraschall zur Planung, Steuerung und Überwachung der Behandlung dargestellt werden. Zum ersten Mal wurden diese Kombination von Cline, Schenck et al. vorgeschlagen, denn unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Bildgebungsmöglichkeiten erscheint die MRT ideal für ein Überwachung der Ultraschallbehandlung (Cline, Schenck et al. 1992). In zahlreichen Tierexperimenten wurde der Erfolg dieser Gerätezusammenstellung bereits demonstriert (Cline, Schenck et al. 1993; Hynynen, Damianou et al. 1993; Hynynen, Vykhodtseva et al. 1997; Rowland, Rivens et al. 1997; Chen, Bouley et al. 1999; Daum, Smith et al. 1999; Sun and Hynynen 1999; Vykhodtseva, Sorrentino et al. 2000; Hynynen, McDannold et al. 2001; Hazle, Diederich et al. 2002). Wir können mit dieser Studie darlegen, dass auch für die Ultraschallbehandlung von Frauen mit Uterusmyomen das MRT sehr gut zur Planung, Steuerung und Kontrolle der Therapie geeignet ist.

Durchführbarkeit der Kombination MRT und HIFUS

Planung der therapeutischen Interventionen

Die MRT-Bildgebung vermittelt einen sehr guten Überblick über die Behandlungsregion. Ihre ausgezeichnete Auflösung und vor allem der überlegene Weichteilkontrast ermöglicht eine wesentlich exaktere Differenzierung der verschiedenen anatomischen Strukturen als der Ultraschall. Damit ist die MRT in Bezug auf die Sensitivität und der daraus folgenden besseren präoperativen Lokalisierung eines Leiomyoms dem Ultraschall überlegen (Dudiak, Turner et al. 1988; Zawin, McCarthy et al. 1990). Diese hohe Sensitivität ist der entscheidende Vorteil um die Lokalisation im Rahmen des therapeutischen Eingriffes zu steuern, besonders wenn es sich wie in unserer Studie um die Abgrenzung von Tumoren

handelt. In der prätherapeutischen Evaluation hat die MRT eine herausragende Rolle, denn Anzahl, Größe Lokalisation und Degeneration der Leiomyome können genau dokumentiert werden (McCarthy 1990). Mittels der T2-gewichteten Aufnahmen konnten die vorhandenen Myome und speziell das zu behandelnde Myom bei allen 11 Patientinnen exakt lokalisiert, ausgemessen und zum umgebenden Uterusgewebe abgegrenzt werden. Dies wird durch andere Untersuchungen bestätigt, bei denen auch auf T2-gewichteten Aufnahmen die beste Kontrastauflösung zwischen Leiomyom und angrenzendem gesundem Myometrium gefunden wurde. Auf T1-gewichteten Aufnahmen betrug dieser Kontrast –16% und auf T2-gewichteten –40% (Hricak, Tscholakoff et al. 1986).

Der Erfolg der thermalen Ablation von Gewebe hängt entscheidend von der exakten Planung mittels der Bildgebungsmethode ab. Wir konnten mit dieser Studie zeigen, dass die MRT die Voraussetzungen erfüllt, eine akkurate und schnelle Therapieplanung zu gewährleisten.

Steuerung

Nach Selektion des zu behandelnden Myoms erfolgt die Positionierung in Relation zur Schallquelle.

Dieses so genannte „Targeting“ dient der bestmöglichen Ausrichtung des Einfallwinkels des Ultraschalls, bei dem nahezu das gesamte Tumorgewebe zerstört werden kann, ohne jedoch andere Strukturen zu verletzen. Dies gelang bei allen 11 Patientinnen.

Als besonders hilfreich erwies sich die in das Gerät integrierte Kippungseinrichtung, die es erlaubt den Impulswandler um die x und z-Achse zu drehen. Diese Korrekturmöglichkeiten erwiesen sich als besonders vorteilhaft, wenn Darmschlingen oder die Blase im Bereich des ventralen Schallfensters (oder der ventralen Schalllaufstrecke) lagen.

Temperatureffekte und Echtzeitüberwachung

Der wesentliche Grund warum sich fokussierter Ultraschall ohne MRT-Überwachung trotz der vielversprechenden Therapieansätze dieser Methode nicht weiter verbreitet hat, sind die variablen Schalllaufeigenschaften im Zielgewebe, wie auch im Verlauf der Schalllaufstrecke. Schon 1962 beschrieb Lele, dass die Größe des thermischen Effektes im Zielorgan neben der applizierten Energie und der Sonifikationsdauer auch von den Gewebecharakteristika abhängig ist (Lele 1962). Dies ist auf Unterschiede in der Gewebezusammensetzung, der Körpertemperatur, der Gewebetiefe, sowie der Durchblutungs- und Absorptionsrate (McDannold, King et al. 2000) zurückzuführen. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der Koagulationseffekt im Gewebe gut mit den Signalintensitätsveränderungen der verwendeten temperatursensitiven MR-Sequenzen korreliert (Hynynen, Freund et al. 1996;

Kuroda, Chung et al. 1998; Peters, Hinks et al. 1998). Dies ist auf die lineare Abhängigkeit zwischen der applizierten Energie, Leistung und der Verschiebung der Protonenresonanzfrequenz zurückzuführen (McDannold, Hynynen et al. 1998).

Die Möglichkeit mittels MR-Tomographie den entstandenen Gewebeschaden über die Messung des Temperatureffektes darzustellen und zu quantifizieren ist, neben der exakten Planung und Steuerung, einer der entscheidendsten und bedeutendsten Vorteile der MRT-gesteuerten Ultraschallapplikation.

Die Temperaturentwicklung nach einer Ultraschallapplikation konnte bei allen Behandlungssonifikationen gesehen und hervorragend zur Therapieüberwachung genutzt werden. Wenn nach einer Probesonifikation, wie bei Patientin 5, kein Temperatureffekt sichtbar war, wurde aus Sicherheitsgründen auf eine Behandlung verzichtet.

Durch die Darstellung des Temperatureffektes ist der behandelnde Arzt jederzeit in der Lage, Rückschlüsse auf die tatsächlich applizierte Ultraschallenergie und den damit augenscheinlich erreichten Gewebedefekt zu ziehen, und bei Bedarf sofort einzugreifen, um effektiv zu behandeln und Schäden zu vermeiden.

Diese präzise Vorrausage des entstandenen Gewebedefektes mit Hilfe der MRT-Thermometrie ist der einfacheren Bestimmung, über die Parameter der Ultraschallapplikation (Leistung, Sonifikationszeit, Fokusgröße), weit überlegen.

Ein weiterer daraus resultierender Vorteil ist die Möglichkeit Bewegungen der Patientin oder des Gewebes zu erkennen, wenn sich der Punkt mit der höchsten Temperatur nicht mehr im Fokus befindet, oder durch die Bewegungsartefakte der Punkt der Maximaltemperatur nicht lokalisiert werden kann. Dies zeigt den Vorteil der MRT-Überwachung, denn der behandelnde Arzt kann den Fokus zu einer anderen Stelle verschieben, um einen ausreichenden thermischen Effekt zu erzielen.

Die MRT-Thermometrie und Dosimetrie erhöhen die Sicherheit der Behandlung, da eine Warnung erscheint, wenn das umgebende Gewebe außerhalb des Fokus zu sehr erwärmt wird. Der behandelnde Arzt hat dadurch die Möglichkeit den Fokus neu zu justieren und so eine Erwärmung von gesundem Gewebe vermeiden.

Weiterhin ist durch die Kontrolle der applizierten Wärmedosis eine Überexposition des Gewebes nicht notwendig. Das reduziert die Behandlungsdauer und die Gefahr der Überhitzung angrenzender Gewebe.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Vorteil der MRT-gestützten Behandlung gegenüber der Ultraschallgesteuerten die genauere Detektion des Zieltumors in Relation zu

den Umgebungsorganen, die Echtzeiterfassung der Temperatur und die Vorhersage des thermisch induzierten Gewebedefektes ist. Dadurch kann sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit der fokussierten Ultraschallapplikation überwacht werden

Kontrolle des Therapieeffektes

Der therapeutische Effekt auf das Uterusmyom kann nach der Behandlung mittels T1- und T2-gewichteter Bildgebung kontrolliert werden. T1-post-Kontrast-Bilder zeigen typischerweise einen Perfusionsdefekt als Zeichen einer effektiven Koagulation, während die T2-Wichtung eine Hyperintensität im Umgebungsgewebe, einem Ödem entsprechend, erkennen lässt.

Im Prostatagewebe erscheint der Gewebedefekt nach der Behandlung hypointens und wird auf die diffuse Proteinkoagulation zurückgeführt. (Palussiere, Salomir et al. 2003). Bei Studien im Gehirn fand sich an der Behandlungsstelle ein hyperintensives Areal im Vergleich zum umliegenden Gewebe (Vykhodtseva, Sorrentino et al. 2000).

Zur Evaluation des Koagulationseffektes verglichen McDannold et. al. (McDannold, Hynynen et al. 1998) T2-gewichtete Aufnahmen mit T1-gewichteten vor und nach KM-Applikation. Die im T2-gewichteten Bild sichtbaren Veränderungen des Gewebes korrelierten gut mit der mittels Dosimetrie erhaltenen Volumina (Vykhodtseva, Sorrentino et al. 2000; McDannold, Hynynen et al. 1998), waren allerdings nicht so konsistent wie die kontrastmittelgestützten T1-Aufnahmen (McDannold, Hynynen et al. 1998).

Bei der Beurteilung des Therapieansprechens haben wir uns alleinig auf die T1-gewichteten kontrastmittelgestützten Aufnahmen berufen, da der nachgewiesene Perfusionsdefekt eine exaktere Einschätzung der induzierten Nekrose zulässt. Bei allen unseren Patientinnen mit abgeschlossenem Behandlungszyklus war eine Einschätzung des entstandenen Perfusions-schadens und damit eine Therapiekontrolle möglich.

Abgeschlossene Behandlungen

Von 11 eingeschlossenen Patientinnen konnte bei 9 eine Behandlung durchgeführt und beendet werden. Bei Patientin 5 war das Myom vermutlich zu weit dorsal lokalisiert um eine ausreichend hohe Energie zu erzeugen. Bei Patientin 9 wurde aufgrund von unklaren Artefakten im Bereich einer alten Bauchwandnarbe in der ventralen Schalllaufstrecke sicherheitshalber von einer Behandlung abgesehen.

Keine der begonnenen Behandlungen musste außerplanmäßig abgebrochen werden. Weder aufgrund von Schmerzen, noch aufgrund technischer Limitationen.

Vergleicht man dies mit den einzigen beiden bisher publizierten Durchführbarkeitsstudien zur Anwendung von MRT-gesteuertem HIFUS so hat die Arbeitsgruppe in Boston von den 9 eingeschlossenen Patientinnen 6 erfolgreich behandeln können. Ursachen für den Therapieabbruch der verbleibenden 3 Fälle waren stärkere Schmerzen bei einer Patientin, ein ausbleibender Temperatureffekt im Zielgewebe und im Behandlungsfeld liegende Darmschlingen (Tempany, Stewart et al. 2003). In der Studie zur Durchführbarkeit der Thermoablation von Fibroadenomen der Mamma wurden insgesamt 12 Tumoren bei 9 Frauen behandelt, 8 davon mit Erfolg (Hynynen, Pomeroy et al. 2001).

Behandlungszeit

Die Behandlungszeit kann differenziert werden in die Lagerungszeit der Patientin, Therapieplanung und effektive Behandlungszeit, welche sich wiederum aus Sonifikationszeit und Kühlungszeit zusammensetzt. Die anschließende Kühlungszeit sollte so gewählt werden, dass eine unerwünschte Wärmeentwicklung im Bereich der angrenzenden Gewebe und der ventralen Schalllaufstrecke vermieden wird. Bei kurzen Kühlungszeiten von 10-40 Sekunden akkumuliert der Wärmeeintrag und führt zu zunehmenden Gewebsdefekten bei darauf folgenden Sonifikationen. Wenn jedoch die Zeit zwischen den Sonifikationen länger gewählt wird, ist der Wärmeeintrag gleichmäßig und die Gewebedefekte in Größe und Form bei den folgenden Sonifikationen einheitlich (McDannold, Jolesz et al. 1999). Allerdings verlängert sich damit die Gesamtbehandlungszeit.

Durchschnittlich ergab sich eine Behandlungszeit von 155min. Die Verzögerungen bei Patientin 3 mit 20 Minuten und Patientin 8 mit 40 Minuten sind auf technische Probleme mit der initial angewandten und inzwischen nachgebesserten Softwareversion zurückzuführen. Auch ist zu erwarten, dass die eingangs sehr langwierige Patientenlagerung und Planungsdauer sich mit zunehmender Routine verkürzen lässt. Die reine Behandlungszeit (zwischen 40 und 95 Minuten mit einem Mittel von 55 Minuten) ist gegenüber den im Rahmen der Vorarbeiten verwendeten Single Element Transducer (Fan and Hynynen 1996) durch Einsatz der Phased Array Technik optimiert, da durch das Phased Array System größere Behandlungspunkte erzeugt werden können und somit entsprechend weniger Sonifikationen benötigt werden, um ein definiertes Tumervolumen zu behandeln. Somit wird auch die Behandlung von großen Tumervolumina in einem realistischen Behandlungszeitraum ermöglicht.

Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung

Schmerzmittelbedarf, Schmerzen und Nebenwirkungen während und nach der Behandlung

Eine suffiziente Analgosedierung der Patientinnen ist entscheidend für den Therapieerfolg. Die Patientin soll einerseits keine starken Schmerzen erleiden, auf der anderen Seite aber auch für Sensationen während der Behandlung empfänglich sein, die Hinweis auf mögliche Komplikationen sein könnten. Einer Reizung der Haut könnte zum Beispiel ein Hinweis auf eine unzureichende Kühlung sein, oder ein Ausstrahlen des Schmerzes in das Bein oder den Po auf eine zu starke Erwärmung der versorgenden Nerven hindeuten.

Das verwendete Protokoll sieht die Kombination eines peripher und eines zentral wirksamen Analgetikums mit einem zentral wirksamen Sedativum vor. Die initiale Menge betrug 100mg Diclofenac[®], 1ml Dormicum[®] und danach 1ml Dipidolor[®]. Die Dosis wurde dann nach Rückkopplung mit der Patientin im Behandlungsverlauf gesteigert, so dass eine weitestgehende Schmerzfreiheit erreicht wurde. Um die eingesetzte Dosis auch im Hinblick auf den ambulanten Charakter der Behandlung möglichst gering zu halten, erwies es sich als wichtig einer signifikanten Schmerzempfindung vorzubeugen, anstelle einem manifesten Schmerz mit steigenden Dosierungen „hinterherzuthrapieren“. Skehan et. al. schlugen in ihrem Protokoll zur Analgesierung von Patienten bei interventionellen radiologischen Eingriffen die Verwendung von Fentanyl anstatt Dipidolor[®] vor (Skehan, Malone et al. 2000). Wegen der weniger stark atemdepressiven Wirkung wird an der Charité Dipidolor[®] bevorzugt.

Die Ultraschallbehandlung wurde im Allgemeinen von den Patientinnen sehr gut toleriert. Während und nach der Behandlung sind bei keiner der Frauen unerwünschten Ereignisse aufgetreten. Wenn die Patientin eine unangenehme Wirkung oder Schmerzen erlebt, hat der Arzt die Möglichkeit die Abstände zwischen den aufeinander folgenden Sonifikationen zu verlängern, um eine bessere Kühlung zu gewährleisten, oder den Behandlungsfokus etwas anders zu positionieren, um Reizungen im Bereich des Nachbargewebes oder der Schalllaufstrecke zu vermeiden. Eine andere Option ist die Anhebung der Analgetika- und Sedativamenge bis zu einem für jede Patientin anhand des Gewichtes festgesetzten Maximalwert. Keine der Patientinnen verspürte so starke Schmerzen, dass die Maximaldosis appliziert, oder die Behandlung vorzeitig beendet werden musste. Vor dem Hintergrund des durchschnittlich sehr moderaten Analgetikabedarfes kann auf die gute Verträglichkeit des Verfahrens geschlossen werden. Aufgrund der zu geringen Patientenzahl kann jedoch keine allgemeingültige Aussage getroffen werden.

Die Autoren der beiden bisher veröffentlichten Durchführbarkeitsstudien zur Behandlung von Fibroadenomen der Brust (Hynynen, Pomeroy et al. 2001) und Gebärmuttermyomen (Tempany, Stewart et al. 2003) berichten über ähnliche Ergebnisse. Der akute Schmerz und die anderen Nebenwirkungen wurden von fast allen Patientinnen gut toleriert, sodass alle Patientinnen noch am gleichen Abend mit gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden konnten.

Eine potentielle Gefahr, die von der Behandlung mit fokussiertem Ultraschall ausgeht ist eine Verbrennung der Haut. Diese Erwärmung kann bedingt sein durch eine schlechte Ankopplung, zum Beispiel wenn Luft zwischen Haut und Gelkissen kommt oder das Wasserbecken nicht vollständig gefüllt ist. Tempany et. al. stellten fest, dass Verbrennungen durch Luftansammlungen an feinen Härchen verursacht werden können (Tempany, Stewart et al. 2003). Seit die Patientinnen an den exponierten Hautpartien, vor allem im oberen Schambereich vor der Behandlung rasiert werden, sind keine Verbrennungen mehr aufgetreten. Ferner kann es zu Verbrennung bei einem Ultraschallverlauf durch Narbengewebe oder andere Hautfalten im Behandlungsweg kommen. Ein weiterer Gefahrenpunkt ist darin zu sehen, dass sich die Patientin zwischen den einzelnen Sonifikationen bewegt. Dadurch könnte es zu einer Verschiebung des Myoms und im extremsten Fall zur Sonifikation eines Punktes außerhalb des Zielorgans kommen. Vorkehrungen, wie zum Beispiel ein zusätzlicher Gurt im Beckenbereich sollen diese Bewegung verhindern. Auch stellen die temperatursensitiven Bilder, wie bereits erwähnt, eine Kontrollmöglichkeit dar, die derartige Fehlerquellen ausschließt, da sich mit ihrer Hilfe die exakte Lokalisation des Fokus überprüfen lässt (Hynynen, Pomeroy et al. 2001). Hynynen et. al. berichten über eine versehentliche Mitbehandlung des Pectoralmuskels bei der Therapie eines Fibroadenoms der Brust mit fokussiertem Ultraschall, aufgrund von Bewegungen der Patientin unter der Sonifikation. Das Ödem im Muskel verschwand nach 10 Tagen ohne bleibende Veränderungen zu hinterlassen.

Es konnte durch die histopathologische Auswertung der Uteruspräparate in unserer Studie gezeigt werden, dass kein gesundes Gewebe außerhalb des Myoms verletzt wurde. Sowohl die Serosa, als auch das Endometrium zeigte bei keiner Patientin Veränderungen, die auf einen thermalen Schaden hindeuten könnten. Auch fanden sich im Nekroseareal selbst und dessen unmittelbarer Umgebung keine Zeichen einer zellulär vermittelten Entzündungsreaktion. Unsere Patientinnen gaben zusätzlich auch keine Darm- oder

Blasensymptome sowie das Auftreten von Hautverbrennungen an. Daher kann man davon ausgehen, dass das Myomgewebe sehr sicher und zielgenau zerstört wurde.

Ein potenzielles Risiko für das Auftreten einer allergischen Reaktion stellten die verabreichten Medikamente, wie auch das verwendete MRT-Kontrastmittel dar. Bei Patientin 4 trat am gesamten Integument eine Urticaria auf. Diese als allergische Reaktion gedeuteten Hautveränderungen könnten eine Folge der Kontrastmittelgabe (Magnevist®) gewesen sein. Da die Patientin allerdings eine Woche zuvor wegen eines Infektes mit Penicillin behandelt worden war, erscheint eine allergische Spätreaktion auf das Penicillin wahrscheinlicher.

Eine weitere mögliche Nebenwirkung des MRT-gesteuerten fokussierten Ultraschalls, ist die Kavitation. Als Kavitation wird die Entstehung eines gasförmigen Hohlraumes in Flüssigkeiten bezeichnet. Je nach dem ob der Hohlraum sofort wieder kollabiert oder über längere Zeit existiert, unterscheidet man transiente und stabile Kavitation. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass Kavitationsphänomene durch Ultraschall auch in Weichteilgeweben entstehen können und dort Schäden verursachen können. Durch das Auftreten der Gasblasen kommt es zu einer Impedanzänderung des Gewebes. Der Ultraschall kann reflektiert und abgelenkt werden und demzufolge gesundes Gewebe verletzen. Auch entstehen durch den Kollaps transienter Kavitationen sehr hohe Drücke mit den entsprechenden Energiedichten, die zum Zerreißen von Zellwandstrukturen führen können (Huber, Debus et al. 1994). Wenn eine transiente Kavitation besteht, kann es an Blutgefäßen zu Gefäßspasmen und Hämorrhagien kommen, wie im Tierexperiment gezeigt wurde (Hynynen, Chung et al. 1996). Während einer Behandlung mit hochfrequentem Ultraschall hat sich die transiente Kavitation auch als Mechanismus zur Entstehung von reaktiven Radikalen herausgestellt (Debus, Spoo et al. 1999).

Aufgrund des Gerätedesigns des Exablate 2000 (Insightec, Israel) ist das Risiko minimiert, dass während einer Behandlung eine Kavitation auftritt. In dem Gerät ist ein zweistufiges Sicherheitssystem integriert. Zum einen werden während der Behandlungsplanung die Sonifikationsparameter automatisch so ausgewählt, dass sie unter der Schwelle bleiben, ab welcher Kavitationen entstehen. Zum anderen ist ein Echt-Zeit-Kavitationsdetektor in das Gerät integriert, der es dem Arzt ermöglicht beim Auftreten einer Kavitation die Behandlung abubrechen. Bei keiner unserer Patientinnen hat dieses Phänomen ein Problem dargestellt.

Beim therapeutischen Einsatz von fokussiertem Ultraschall ohne nachfolgende Hysterektomie verbleibt das behandelte nekrotische Gewebe im Körper, um auf natürlichem Weg abgebaut

zu werden. Dadurch besteht ein potentielles Risiko, dass durch dieses Verbleiben eine Reaktion des Körpers in Form von Fieber oder einer Entzündungsreaktion ausgelöst werden kann. Beobachtet wurde dieser Effekt einige Male im Rahmen der Embolisation (Goodwin and Walker 1998) von Uterusmyomen. Nach MRT-gesteuerter Laserbehandlung (Law, Gedroyc et al. 2000) und laparoskopischer Myolyse (Donnez, Squifflet et al. 2000; Goldfarb 2000) von Uterusmyomen wurden derartige Symptome nicht beobachtet, obwohl auch dabei Volumina bis zu 250 cm³ abladiert wurden. Auch bei den von uns behandelten Patientinnen traten kein Fieber und keine Infektion auf.

Auswertung des Ansprechens der Ultraschallapplikation

Behandlungsvolumen

In unserer Studie stand im Gegensatz zum eigentlichen Sinn des Therapieverfahrens, nicht die vollständige Ablation von Uterusmyomen im Vordergrund, sondern die Sonifikation eines ausreichend großen Tumorzvolumens, um dieses mit dem entstandenen Perfusionsdefekt und der entsprechenden Nekrosegröße im Pathologiepräparat vergleichen zu können. Ziel dieses Vergleiches war es Schlussfolgerungen über die Zielgenauigkeit und Durchführbarkeit der Methode zu treffen, um eine Aussage über die sichere Anwendbarkeit zu machen. Daher behandelten wir immer ein vorher festgelegtes Volumen, welches nach Möglichkeit im Zentrum des größten, fokussierbaren Myoms lag.

Aussagen über den Effekt der Behandlung auf die Symptome der Patientin können auf Grund der unvollständigen Ablation des Myoms und der nach spätestens 20 Tagen folgenden Hysterektomie nicht getroffen werden.

Die Größe der Gewebeläsion kann auf verschiedene Arten beeinflusst werden. Zum einen kann die applizierte Energie erhöht und die Sonifikationszeit verlängert und zum anderen das Fokusvolumen vergrößert werden. Niedrigere Frequenzen, eine niedrigere f-Zahl (Durchmesser der Kurvatur) des Impulswandlers und auch die oben erwähnte Phased Array Technik erlauben das Fokusvolumen zu vergrößern (McDannold, Hynynen et al. 2001).

Gewebeläsion (Perfusionsdefekt, Nekroseareal)

Der Erfolg unserer Behandlung wurde analog zu verschiedenen vorausgegangenen tierexperimentellen (Chen, Rivens et al. 1993; Madersbacher, Pedevilla et al. 1995; Chen, Bouley et al. 1999; Hazle, Diederich et al. 2002) und humanen Studien (Madersbacher, Pedevilla et al. 1995) anhand des auf kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Aufnahmen

sichtbaren Arealen mit fehlender Kontrastmittelanreicherung, dem so genannten Perfusionsdefekt beurteilt. Die Veränderung der Kontrastmittelaufnahme im behandelten Areal war sofort nach der Behandlung sichtbar, wurde aber erst am Nachuntersuchungstermin (3 bis 5 Tage nach der Behandlung) vermessen. Verschiedene Studien zeigten, dass die Größe der Läsion nach der Behandlung noch anwächst und nach 4 Stunden zunächst ein Plateau erreicht (Cline, Schenck et al. 1993; Chen, Bouley et al. 1999). Eine mögliche Erklärung für das Anwachsen der Läsion sehen Palussiere et. al. in dem sich aufgrund der Wärmeeinwirkung entwickelnden Gewebsödem (Palussiere, Salomir et al. 2003), da sich in ihren Studien herausgestellt hat, dass das gesamte Tumolvolumen sich nach der Behandlung zunächst um 18-60% vergrößert, und sich danach wieder verringert.

Bei jeder der neun Patientinnen konnte dieser Perfusionsdefekt histologisch einer korrespondierenden Nekrose zugeordnet werden. Bei acht der neun Patientinnen war der Perfusionsdefekt größer als das behandelte Volumen. Ursache hierfür könnte die durch den fokussierten Ultraschall bedingte Schädigung von Blutgefäßen sein, deren Gewebsversorgung sich nicht nur auf das behandelnde Areal beschränkt, sondern angrenzende Gebiete in die Versorgung mit einbezieht (Hynynen, Colucci et al. 1996).

Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass das Behandlungsvolumen zu klein bestimmt worden ist, da für die dritte Ebene (sagittal) die Länge des Sonifikationszylinders angenommen wird und nicht die Länge auf den temperatursensitiven Bildern. Vor der Sonifikation entscheidet man sich, in welcher Ebene die MRT-Thermometrie durchgeführt werden soll. Da wir nur in der coronaren Ebene die Wärmedosis ermittelt haben und daher die Temperaturänderung vor und hinter dem Sonifikationszylinder nicht gleichzeitig mit erfassen können, könnte es durch unterschiedliche Gewebecharakteristika zu einem größeren oder kleineren als angenommenen Gewebedefekt gekommen sein.

Eine weitere mögliche Erklärung für den vergrößerten Perfusionsdefekt gegenüber dem Behandlungsvolumen ist eine denkbare Wärmeentwicklung zwischen den einzelnen Foki. Das dazwischen liegende Gewebe kühlt in der Kühlungszeit nicht auf 37°C ab und bei der nächsten Ultraschallapplikation wird die relative Temperaturerhöhung zu klein bestimmt.

Die Größe und Form der entstehenden Nekrose kann, außer in der coronaren Ebene, wo die temperatursensitiven Bilder eine Aussage treffen, nicht exakt vorhergesagt werden. McDannold, Hynynen et al. berichten, dass nach vier aneinander angrenzenden Sonifikationen ohne Kühlungszeit die mittlere Vergrößerung des erzeugten Läsionsradius gegenüber dem Fokusradius circa 13% betrug (McDannold, Hynynen et al. 1998).

Eine Verbesserung böte eine MRT-Thermometrie, die eine dreidimensionale Temperaturkarte erstellt.

Des Weiteren muss man einen möglichen statistischen Fehler bei der Auswertung von nur 9 Patienten in die Überlegungen mit einbeziehen.

Das Nekrosevolumen korrespondierte in Form und Größe exzellent mit dem Behandlungsvolumen. Quantitativ war es im Durchschnitt nur um das 1,1fache größer als das Behandlungsvolumen.

Ein Grund für die Abnahme des Nekrosevolumens gegenüber dem Perfusionsdefekt könnte die Erholung des nicht durchbluteten Gewebes in der Zeit vom Tag der Messung des Perfusionsdefektes bis zur Hysterektomie sein, die im Durchschnitt 12,8 Tage nach der Behandlung stattfand.

Berechnung und Auswertung des Perfusionsdefektes

Der Perfusionsdefekt wurde wie im Material und Methodenteil beschrieben auf zwei Arten berechnet. Die dreidimensionale Bestimmung mit Hilfe eines digitalen Bildbearbeitungsprogrammes erlaubt eine exaktere Ermittlung des wahren Perfusionsdefektes, da bei einer inhomogenen Kontrastmittelanreicherung auch winzige Areale einzelnen erfasst, und somit für die Berechnung berücksichtigt wurden. Die Berechnung nach der Standardmessmethode setzt das Volumen eines gestreckten Ellipsoids voraus. Dies kann zu einer Überschätzung des eigentlichen Perfusionsdefektes führen. Ebenfalls wurden durch die Pathologin die drei größten Durchmesser des Gewebedefektes bestimmt und das Nekroseareal unter der Annahme des Volumens einer Ellipse, berechnet. Auch hier ergibt sich wiederum ein Näherungswert. Ein exakteres Volumen ließe sich über die Analyse einzelner Histologieschnitte und Summierung deren Teilvolumina ermitteln.

Die Methode der Wahl zur Bestimmung des Perfusionsdefektes in zukünftigen Behandlungen wäre die dreidimensionale computergestützte Messmethode da sie dem tatsächlichen Perfusionsdefekt am ehesten entspricht.

Korrelation

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden in der Literatur fast ausschließlich Untersuchungen zur Korrelation zwischen Behandlungsvolumen, MRT-Behandlungsdefekt und Nekrosevolumen nach einer HIFUS Behandlung im Tierexperiment beschrieben.

Nach der Behandlung von Gehirngewebe mit HIFUS im Tierexperiment bestand eine gute Korrelation ($r=0,85$) zwischen den Durchmessern der Läsion in der Analyse von T2-

gewichteten MRT-Aufnahmen und dem histologischen Befund (Chen, Bouley et al. 2001). Auch fand sich bei einer Tierstudie von Prostatatumoren eine exzellente Korrelation zwischen Behandlungsdurchmesser, Größe der Läsion im MRT und histopathologisch verifiziertem Nekroseareal. (Hazle, Stafford et al. 2002).

Mumtaz, Hall-Craggs et al. fanden einen direkten Zusammenhang zwischen der Größe auf der T1-gewichteten kontrastmittelgestützten MR Aufnahme und der histologischen Größe der thermalen Läsion nach Laserbehandlung von Mammakarzinomen im Tierexperiment (Mumtaz, Hall-Craggs et al. 1996).

Auch in unserer Studie ergab sich eine ausgezeichnete Korrelation zwischen thermometrisch bestimmtem Behandlungsareal und histopathologisch gesichertem Gewebsdefekt. Dies zeigt dass sich das aus der MR-Thermometrie ermittelte Behandlungsareal hervorragend eignet, um den Perfusionsdefekt und das Nekroseareal vorauszusagen. Ebenfalls lässt sich die Konfiguration der Gewebedefekte durch eine MRT-Untersuchung nach der Behandlung gut einschätzen.

Beispielsweise fanden sich bei Patientin 8 multifokale Perfusionsdefekte, welche ausgezeichnet mit den Werten der MRT-Thermometrie übereinstimmten.

Auch die kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung stellte sich als akkurate Methode zur Vorhersage der tatsächlichen Nekrose heraus.

Mögliche Alternative zu existierenden Behandlungskonzepten?

Vergleich der Methoden zur Behandlung von Uterusmyomen

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv unserer Studie entspricht in Alter, Symptomatik und Anzahl der Myome, Parität in etwa einem Kollektiv von Hysterektomiepatientinnen in Literaturangaben. Mit einem mittleren Alter von 48 Jahren, waren die Frauen etwas älter als in vergleichenden Studien, wo das Durchschnittsalter 44 Jahre betrug (Sawin, Pilevsky et al. 2000). Bei einer Myomektomie sind die Patientinnen bedeutend jünger, wobei das angegebene mittlere Alter zwischen 33 und 36 Jahren liegt (Garcia and Tureck 1984; Rosenfeld 1986; Dudiak, Turner et al. 1988; Sawin, Pilevsky et al. 2000). Dies begründet sich vermutlich auf dem Wunsch nach Erhalt der Fertilität bei den jüngeren Frauen, den Myomektomiepatientinnen. Afrikanische und amerikanische Autoren mit einem farbigen Patientengut geben ein geringeres Durchschnittsalter für eine Myomektomie an und zeigen die höhere Inzidenz bei negroiden Frauen (Sengupta, Wynter et al. 1978; Egwuatu 1989; Marshall, Spiegelman et al. 1997).

Die Symptomatik ist abhängig von pathologischem Befund, Größe, Anzahl Sitz und Wachstumsrichtung. Von unseren Patientinnen gaben 8 von 11 (73%) Blutungsstörungen an. Nach (Sawin, Pilevsky et al. 2000) sind die häufigsten Indikationen für eine Hysterektomie Blutungsbeschwerden (63%) und Schmerzen (30,8%). Buttram und Reiter gaben anhand von 1698 Myomfällen aus einer Literaturübersicht der Jahre 1933 bis 1980 an, dass bei den myomassoziierten Symptomen, Blutungsstörungen und Schmerzen in ungefähr gleicher Verteilung auftraten (30% vs. 34%) (Buttram and Reiter 1981).

Bei 622 Patientinnen, die mit einer Myomektomie behandelt wurden, sahen Candiani, Fedele et al. singuläre Myome in 50% der Fälle, 2-3 Myome bei 27%, sowie 4 und mehr bei 23 % ihrer Patientinnen. Im Gegensatz dazu, hatten von den 11 bei uns in die Studie eingeschlossenen Frauen nur zwei Frauen singuläre Myome, eine Frau 2 Myome und sechs Frauen 3 oder mehr Myome (Candiani, Fedele et al. 1991).

Auch der erhöhte BMI (body mass index) unseren Patientinnen (im Mittel bei 27 kg/m²) und das damit höhere relative Risiko an Myomen zu erkranken, korreliert mit Literaturangaben (Marshall, Spiegelman et al. 1998).

Bei unseren Patientinnen lag die durchschnittliche Parität bei 1,2. Insgesamt 3 der 11 Frauen hatten keine Kinder geboren. Dies entspricht Literaturangaben, bei welchen der Anteil von Nullipara bei 31,8 % (Puschmann, 1975) und die Parität von Hysterektomiepatientinnen bei 1,6 liegt, verglichen mit einer signifikant geringeren Parität von 0,5 bei Myomektomiepatientinnen (Sawin, Pilevsky et al. 2000).

Das die HIFUS-Behandlung in Anspruch nehmende Patientenkollektiv wird vermutlich eher dem von Myomektomiepatientinnen entsprechen, da eine Gebärmutter erhaltende Operation meist von jüngeren Patientinnen mit dem Wunsch nach Erhalt der Fertilität angestrebt wird. Diese Frauen haben meist solitäre Myome und suchen ein schonendes möglichst nicht invasives Therapieverfahren.

Invasivität und Selektivität

Es ist die ideale Vision der modernen Medizin: eine Tumoroperation durchzuführen, bei der die Körperhülle intakt bleibt. Durch die Nichtinvasivität dieses Verfahrens entstehen an der Haut keine unschönen Narben; auch das peri- und postoperative Infektionsrisiko ist gesenkt.

Auch im Vergleich zu Lasertherapie (Law, Gedroyc et al. 2000), laparoskopischer Myolyse (Donnez, Squifflet et al. 2000) und Embolisation (Ravina, Herbreteau et al. 1995), die derzeit als minimal invasive Verfahren angewendet werden, oder noch in Studien untersucht werden, hat MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall den Vorteil gänzlich nicht invasiv zu sein und

keinen Hautschnitt zu benötigen. Auch ist das HIFUS Verfahren sehr selektiv, wobei nur das Myom zerstört wird, ohne das angrenzende gesunde Gewebe des Uterus zu verletzen. Die transarterielle Embolisation hingegen ist durch die Unterbrechung eines größeren Blutgefäßes gekennzeichnet. Dadurch kann die Blutzufuhr von mehreren Myomen unterbrochen und auch im gesunden Myometrium eine Ischämie erzeugt werden. Bei der Hysterektomie wird unselektiv die komplette Gebärmutter entnommen.

Morbidität

Die Morbidität als Folge einer transarteriellen Embolisation beträgt nach der ACOG - Definition (American College of Gynecology) 5%, nach einer Myomektomie war die Gesamtmorbidität 38,6%, nach einer Hysterektomie 40,1%, meist verursacht durch postoperatives Fieber (Spies, Spector et al. 2002). Bei 1,5% der Patientinnen nach Myomektomie und 1% nach Hysterektomie kam es zu schweren Komplikationen beziehungsweise lebensbedrohlichen Ereignissen. Zu Klinikaufnahmen kam es bei 1,5% der Patientinnen nach Myomektomie und 2,5% nach Hysterektomie. Zu bemerken ist allerdings, dass die Patientinnen, die sich einer Myomektomie unterzogen jünger waren und auch weniger Begleiterkrankungen aufwiesen (Sawin, Pilevsky et al. 2000).

Seracchioli, Rossi et al. führten eine vergleichende Studie von Patientinnen mit laparotomischer sowie laparoskopischer Myomektomie durch (Seracchioli, Rossi et al. 2000). In der Laparotomiegruppe war der durchschnittliche postoperative Hb-Abfall und die Rate von Patientinnen mit postoperativem Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ größer, sowie die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik länger. Drei Frauen benötigten nach der Laparotomie eine Bluttransfusion, keine nach der laparoskopischen Myomentfernung. Die laparoskopische Myomenukleation ist außerdem mit einer schnelleren postoperativen Erholung verbunden und könnte postoperative Adhäsionen reduzieren (Falcone and Bedaiwy 2002).

In einer kanadischen Studie mussten sich 1,5% der mit transarterieller Embolisation behandelten Patienten wegen Komplikationen einer Hysterektomie unterziehen. Dabei waren Ursachen Infektionen des Uterus und Schmerzen nach der Therapie (Pron, Mocarski et al. 2003).

Obwohl bei den Patientinnen, im Rahmen dieser Studie nur ein Teil des Myoms behandelt wurde, kann man dennoch sagen, dass nach der Prozedur weder Fieber noch andere schwerwiegende Komplikationen aufgetreten sind.

Bei keiner der Patientinnen war ein Klinikaufenthalt notwendig. Selbstverständlich müssen diese Ergebnisse an großen Patientenkollektiven nach einer therapeutischen Behandlung mit fokussiertem Ultraschall überprüft werden.

Kosten

In einer zwischen 1997 und 2001 in den USA durchgeführten Studie wurden die Krankenhauskosten von Patientinnen, die mit vaginaler bzw. abdominaler Hysterektomie, abdominaler Myomenukleation oder UAE behandelt wurden verglichen. Die Myomembolisation war mit der kürzesten Hospitalisationsdauer und den geringsten Kosten verbunden. In der weiteren Rangfolge waren vaginale Hysterektomie, abdominale Myomenukleation und abdominale Hysterektomie (Al-Fozan, Dufort et al. 2002). Diese Ergebnisse sind sicher nicht uneingeschränkt auf die Situation im deutschen Gesundheitssystem übertragbar. Auch sollte erwähnt werden, dass die Indikationen unterschiedlich sein können und daher der Vergleich auf der reinen Kostenebene schwierig ist.

Alle unsere mit MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall behandelten Patientinnen konnten nach einer Beobachtungszeit (ca. 1 Stunde) nach Hause entlassen werden und benötigten keine doch wesentlich kostenintensivere stationäre Betreuung.

Postinterventionelle Myomrezidive

Wenn eine Uteruserhaltende Myombehandlung durchgeführt wird, stellt sich oft die Frage nach der Rezidivrate von Myomen. Besonders wenn zusätzlich zum behandelten Leiomyom kleine Myomkerne intramural lokalisiert sind, können diese nicht erkannt werden und dürften vielfach ursächlich für die postoperativen Rezidive sein (Cramer and Patel 1990). Außer bei der Hysterektomie ist bei allen anderen Therapieoptionen die Gefahr für ein erneutes Wachstum von Myomen gegeben.

Buttram und Reiter postulieren in einer Literaturübersicht der Jahre 1926 bis 1980 eine Rezidivrate von 15% (493 Rezidive bei insgesamt 3206 Fällen) (Buttram and Reiter 1981). 338 Patientinnen benötigten eine weitere Therapie in Form einer erneuten Myomektomie oder einer Hysterektomie. Allerdings beträgt der Beobachtungszeitraum in den einzelnen Studien zum Teil deutlich weniger als 5 Jahre.

Candiani, Fedele et al. sahen bei 622 Patientinnen eine kumulative 10-Jahres-Rezidivrate von 27% mit kontinuierlichem Anstieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Nach Enukleation solitärer Myome wurden tendenziell weniger Rezidive festgestellt als nach Myomektomien von multiplen Myomen (Candiani, Fedele et al. 1991).

Nach abdominaler Myomektomie liegt die Rate nach 5 Jahren bei ca. 10% (Fauconnier, Chapron et al. 2000). Nach laparoskopisch durchgeführter Myomektomie scheint das Risiko größer zu sein: In einer kanadischen Studie liegt die Rezidivrate von 114 untersuchten

Patientinnen nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 27 Monaten bei 33% (Nezhat, Roemisch et al. 1998). Die Hysterektomierate bei Wiederauftreten von Myomen nach einer Enukleation betrug in einer Zusammenstellung von Dubisson, Fauconnier et al. nach abdominaler wie nach laparoskopischer Operation zwischen 5 und 15% (Dubuisson, Fauconnier et al. 2000).

Über die Rezidivraten nach einer transarteriellen Myomembolisation ist noch relativ wenig bekannt, da auch in den neuesten Studien der Nachbeobachtungszeitraum zu kurz ist (Pron, Cohen et al. 2003).

Da auch bei der Behandlung mit MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall nur die im Bildgebungsverfahren sichtbaren Myome behandelt werden, ist das Wiederauftreten von Myomen im Uterus nicht ausgeschlossen. Allerdings erlaubt das Verfahren durch seine Nichtinvasivität die wiederholte Durchführung der Behandlung, ohne dass es verglichen mit operativen Methoden zu Adhäsionen kommt, die Folgeeingriffe immer schwieriger gestalten. Denkbar ist, dass bei Patientinnen schon kleinere neu aufgetretene Myome mit MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall behandelt werden, bevor sie den Frauen Beschwerden verursachen können.

Uterusruptur

Die Gefahr nach einer laparoskopischen Myomenukleation ist die Uterusruptur während einer Schwangerschaft durch eine unzureichend stabile Narbe zum Verschluss des Myombettes. Die Uterusrupturrate soll im Allgemeinen 0,002%, nach einer transmuralen Myomenukleation 0,1% betragen (Stewart 2001).

Ob die Behandlung mit fokussiertem Ultraschall eine Gefahr zur Uterusruptur darstellt, muss in Langzeitstudien untersucht werden. Man kann aber davon ausgehen, dass es kaum höher sein wird als nach einer operativen Myombehandlung.

Strahlendosis

Da die Embolisation unter Röntgenkontrolle durchgeführt wird, bringt sie die Exposition der Ovarien mit ionisierenden Strahlen mit sich. Die Belastung wurde in einer Studie exemplarisch dosimetrisch erfasst. Die geschätzte mittlere Ovariendosis betrug 22,34 cGy und die mittlere absorbierte Hautdosis betrug 162,32 cGy (Nikolic, Spies et al. 2000). Im Vergleich dazu liegt die ovarielle Dosis in Zusammenhang mit einer CT des Rumpfes bei 0,1-1,9 cGy sowie einer Hysterosalpingographie bei 0,04-0,55 cGy.

In den letzten Jahren wurde die Zeit in der die Patientinnen mit Röntgenstrahlung während der Embolisation exponiert werden deutlich optimiert. Sie liegt durchschnittlich bei 14 und 16

Minuten. Im Gegensatz dazu wird bei der MRT-gestützten Behandlung mit fokussiertem Ultraschall keine ionisierende Strahlung erzeugt. Obwohl diese Strahlenbelastung auch bei der Embolisation relativ gering ist, stellt sie dennoch ein Risiko für die Patientin dar, und eine Kontraindikation bei Frauen mit Kinderwunsch.

Myombehandlung und Schwangerschaft

Die Erhaltung der Reproduktionsfähigkeit ist für die meisten Patientinnen das entscheidende Argument, für eine Uteruserhaltende Therapie. Die postoperative Schwangerschaftsrate ist daher von großer Bedeutung. Eine Ende des Jahres 2003 an der Charité begonnene Multicenterstudie zur Untersuchung von Schwangerschaft nach Myombehandlung mit MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall, soll Auskunft über die zukünftige Einsetzbarkeit des Verfahrens bei Frauen mit Kinderwunsch geben.

Für eine Behandlung bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch sprechen die erhöhten Schwangerschaftsraten (45-49%) nach einer Myomektomie. Buttram und Reiter gaben anhand einer Literaturübersicht der Jahre 1931 bis 1980 mit 1202 Frauen eine Schwangerschaftsrate nach Myomektomie von 40% an (Buttram and Reiter 1981). Die globale Rate nach laparoskopischer oder laparotomischer Myomenukleation ist ähnlich (45 bzw. 49%) (Donnez and Jadoul 2002), (54 bzw. 56%) (Seracchioli, Rossi et al. 2000).

Nach einer Embolisation könnte es durch Verletzung der Uterus- und Ovarialgefäße zu einer verminderten Fertilität, sowie zu einer Minderversorgung der Plazenta kommen. Die verursachten Nekrosen bürden das Risiko einer Uterusperforation während einer Schwangerschaft. Auch wurde bei den 50 bisher analysierten und publizierten Schwangerschaften ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten (28%) und Fehlgeburten gesehen (Goldberg, Pereira et al. 2002). Inwieweit die Behandlung mit HIFUS sich positiv auf die Schwangerschaftsraten auswirkt, wird sich in den zukünftigen Studien zeigen.

Differentialdiagnose

Ein Nachteil von nicht invasiven Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen ist der fehlende histologische Ausschluss eines Leiomyosarkoms. In der Literatur wird von einer Patientin berichtet, die sich nach einer transarteriellen Embolisation aufgrund des Weiterwachsens des Tumors einer Hysterektomie unterziehen musste, wobei ein Leiomyosarkom diagnostiziert wurde (Common, Mocarski et al. 2001). In 0,1% der Uterustumoren findet sich ein Sarkom (Benda 2001). Besonders bei älteren Patientinnen steigt das Risiko einer malignen Erkrankung (Dover, Ferrier et al. 2000). Dieses, wenn auch geringe Risiko, ist bei einer Behandlung mit fokussiertem Ultraschall zu beachten. Eine engmaschige

postinterventionelle Nachkontrolle ist daher in den ersten Monaten nach der Behandlung nachdrücklich anzuraten. Diese kann durch MRT- oder Sonographiekontrollen im Abstand von drei und sechs Monaten erfolgen. Bei deutlicher Größenprogredienz ist ein Sarkom histologisch auszuschließen.

Grenzen der Behandlung

Die derzeitige Standardmethode zur Behandlung eines symptomatischen Uterus myomatosus ist die Hysterektomie.

Bietet man Patientinnen mit Myomen ein alternatives Verfahren zur Hysterektomie an, so muss man von dem Verfahren erwarten können, dass es die Beschwerden lindert oder beseitigt. Da man bei multiplen Myomen nie mit Sicherheit sagen kann, welches der Myome die Beschwerden verursacht, sind hier auch der HIFUS-Behandlung Grenzen gesetzt. Allerdings muss man sagen, dass auch die Myomektomie mit der gleichen Problematik behaftet ist.

Die Anwendung von HIFUS zur Myombehandlung wird von Anzahl, Lage und Gewebscharakteristika der Myome eingeschränkt. Das maximale Behandlungsvolumen sollte 150cm^3 nicht überschreiten, was bereits vorher diskutiert wurde. Myome mit einem Durchmesser von mehr als 10 cm sind aufgrund der entstehenden Menge nekrotischen Gewebes und der Behandlungsdauer nicht behandelbar. Die Behandlung von mehr als 3 Myomen ist oft nicht in einer für die Patientin vertretbaren Zeit durchführbar.

Die Lage der Myome ist entscheidend, da Vorderwand- und Fundusmyome besser geeignet sind als Hinterwandmyome. Zum einen kann es durch die größere Schalllaufstrecke zum Energieverlust kommen und als Resultat nicht genügend hohe Temperaturen erzeugt werden, wie bei Patientin 5 gezeigt werden konnte. Zum anderen kann es durch die Nähe zum Os sacrum infolge der höheren Energieabsorption an der Knochenoberfläche oder durch die Erwärmung angrenzender Nerven zu schmerzhaften Beschwerden kommen. In Studien hat sich herausgestellt, dass fokussierter Ultraschall zu zellulären Nekrosen der Osteocyten im Knochen führen kann und daher Vorsicht bei der Applikation in der Nähe von Knochen geboten ist (Smith, Temkin et al. 2001).

Die Behandlung submuköser Myome mit fokussiertem Ultraschall ist schwierig, da es im Rahmen der derzeitigen Protokolle vorgeschrieben ist 1cm Sicherheitsabstand zum Endometrium zu halten und daher meist nicht genügend Myomgewebe zerstört werden kann. Myome, die sehr reich vaskularisiert sind, scheinen sich schwerer erwärmen zu lassen als solche mit normaler Blutversorgung. Dies ist wahrscheinlich auf die perfusionsbedingte Wärmeableitung und Kühlung des Therapievolumens zurückzuführen (Damianou and

Hynynen 1993). Auch hat sich herausgestellt, dass sich flüssigkeitsreiche T2-hyperintense Myome schlechter behandeln lassen als flüssigkeitsarme, was auf die erhöhte Wärmeleitgeschwindigkeit von Flüssigkeiten zurückzuführen sein könnte.

Die Behandlung ist nicht durchführbar, wenn Darmschlingen zwischen Bauchwand und Uterus liegen und in die Schalllaufstrecke interferieren. In diesem Fall ist von der Ultraschallapplikation abzusehen, da das Risiko einer thermischen Schädigung des Darms noch nicht hinreichend in Studien untersucht wurde.

Für die Anwendung von HIFUS ist es notwendig, die Myomgrenzen zu bestimmen und mit der Behandlungsplanung zu vergleichen. Es sollte bei dem therapeutischen Einsatz dieses Verfahrens genug Volumen abladiert werden um eine Symptomlinderung zu erzielen, aber auch ein Sicherheitsabstand von circa 1cm besonders zum Endometrium eingehalten werden, da es sich um eine benigne Neubildung handelt und der Schutz des umliegenden gesunden Gewebe Vorrang haben muss.

Ausblick in die Zukunft

Wie effektiv dieses Verfahren auf lange Sicht zur Elimination von Beschwerden ist, muss in Langzeitstudien mit großen Patientenkollektiven geklärt werden.

Zurzeit wird an der Charité zusammen mit Kliniken in Israel, den USA, Ungarn und England eine Multicenterstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit dieses Verfahrens bei der Behandlung von myomassozierten Beschwerden durchgeführt. Die Patienten mit einem symptomatischen Myom werden anschließend an die Behandlung nicht hysterektomiert, sondern über 12 bis 24 Monate nachkontrolliert. Mit dem Abschluss dieser Studie ist Ende des Jahres 2004 zu rechnen.

Ende des Jahres 2003 begann die Studie zur Behandlung von Myompatientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch. Frauen mit bisher unerfülltem Kinderwunsch, bei denen andere in Frage kommende Ursachen (Sterilität der Frau und Azoospermie des Mannes) ausgeschlossen werden können, werden in diese Studie eingeschlossen. Nach der Behandlung sollten die Patientinnen sechs Monate geschützten Geschlechtsverkehr haben, damit das nekrotisch gewordene Myomgewebe abgebaut werden kann. Geplant ist eine Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten oder die Betreuung der Schwangeren mit einer Nachkontrolluntersuchung nach der Geburt des Kindes.

Zusammenfassung

Uterusmyome sind die häufigsten Tumore im weiblichen Genitale. Sie treten bei 20-30% aller Frauen im reproduktiven Alter auf. Obwohl es sich um gutartige Geschwülste handelt, können sie durch Größe und Lokalisation in einem erheblichen Maße Symptome wie Blutungsbeschwerden, Schmerzen und reproduktive Störungen verursachen und somit oftmals therapiebedürftig werden. Die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten sind die Hysterektomie und Myomektomie, sowie weitere weniger invasive Verfahren wie Embolisation, laparoskopische Myolyse und andere. In der vorliegenden Arbeit sollte ein neuartiges nicht invasives Therapiekonzept: MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall vorgestellt, und im Hinblick auf dessen Durchführbarkeit und Sicherheit zur Behandlung von Uterusmyomen untersucht werden.

Fokussierter Ultraschall wurde erstmals 1942 von Lynn zur Thermoablation von Gewebe vorgeschlagen und seit den 1960er Jahren intensiver in den Bereichen der Neurochirurgie, Urologie, Ophthalmologie und Onkologie erforscht und eingesetzt. Diese bisherigen Anwendungen hatten den Nachteil der fehlenden Kontrolle von Wirkort und erreichter Temperatur im Zielgewebe. Es ließ sich weder genau vorhersagen, ob die in das Gewebe eingestrahlte Energie ausreicht, um am Zielort eine ausreichende Gewebeerstörung zu bewirken, noch war eine Schädigung von umgebendem Gewebe sicher auszuschließen. Erst die gleichzeitige Durchführung einer MR-Bildgebung ermöglichte, unter anderem durch die Erstellung temperatursensitiver Sequenzen, die exakte Lagekontrolle und Dosimetrie des fokussierten Ultraschalls.

In einer Multicenterstudie wurden an der Charité 9 der insgesamt 11 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen mit dem von der Firma Insightec hergestellten Therapiesystem ExAblate 2000 behandelt, welches aus MRT-Gerät, in den Patiententisch integriertem Ultraschallapplikator und Elektronikkontrolle besteht. Die Therapie wird vom Arzt über eine Workstation geplant, gesteuert und überwacht.

Die Behandlung war bei den neun Patientinnen ohne Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen gut technisch durchführbar. Alle Frauen konnten nach 3-4stündiger ambulanter Therapie noch am gleichen Abend nach Hause entlassen werden. Zur Überprüfung des Therapieeffektes wurden die Patientinnen nach 3-5 Tagen klinisch und mittels MRT nachuntersucht sowie nach 5-20 Tagen hysterektomiert. Sowohl auf den MRT-Aufnahmen, als auch im histologischen Präparat konnte das therapierte

Areal nachgewiesen werden, welches exzellent mit dem anhand der temperatursensitiven Bilder ermittelten Behandlungsareal korrelierte. Weder auf den MRT-Bildern noch in der pathologischen Auswertung war ein Defekt des Myometriums oder angrenzender anatomischer Strukturen zu verzeichnen. Damit konnten wir sowohl die Zielgenauigkeit als auch die Sicherheit der Methode bestätigen.

Der Vorteil dieser MRT-gestützten Behandlung ist die genaue Detektion des Zieltumors, die Echtzeiterfassung der Temperatur und die Bestätigung des thermisch induzierten Gewebedefektes. Dadurch kann sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit der fokussierten Ultraschallapplikation überwacht werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass diese nicht invasive Methode technisch umsetzbar und für die Patientin sehr gut verträglich ist. Limitiert wird das Verfahren durch Darmschlingen im Schallverlauf, durch die nicht behandelt werden kann, weit dorsal lokalisierte Hinterwandmyome und starke Vernarbungen der Bauchwand. Gut geeignet sind geringzahlige (nicht mehr als 2-3) Vorderwand- oder Fundusmyome, mit weniger als 10 cm Durchmesser.

Im Hinblick auf den Erhalt der Fertilität bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch gehen wir, aufgrund unserer Untersuchung, von einem großen Potential dieses sehr schonenden Verfahrens aus. Wir können weiterführende Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit der Methode zur Symptomlinderung der Patientinnen unbedingt empfehlen.

Literaturverzeichnis

- Adams, J. B., R. G. Moore, et al. (1996). "High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors." J Endourol **10**(1): 71-5.
- Al-Fozan, H., J. Dufort, et al. (2002). "Cost analysis of myomectomy, hysterectomy, and uterine artery embolization." Am J Obstet Gynecol **187**(5): 1401-4.
- Bataille, N., G. Vallancien, et al. (1996). "Antitumoral local effect and metastatic risk of focused extracorporeal pyrotherapy on Dunning R-3327 tumors." Eur Urol **29**(1): 72-7.
- Beerlage, H. P., S. Thuroff, et al. (1999). "Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localized prostate carcinoma." Urology **54**(2): 273-7.
- Benda, J. A. (2001). "Pathology of smooth muscle tumors of the uterine corpus." Clin Obstet Gynecol **44**(2): 350-63.
- Bland, J. M. and D. G. Altman (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." Lancet **1**(8476): 307-10.
- Buttram, V. C., Jr. and R. C. Reiter (1981). "Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management." Fertil Steril **36**(4): 433-45.
- C, H. J. (1966). "Proton resonance shift of water in the gas and liquid states." J. Chem. Phys. **44**: 4582-92.
- Candiani, G. B., L. Fedele, et al. (1991). "Risk of recurrence after myomectomy." Br J Obstet Gynaecol **98**(4): 385-9.
- Chapron, C. and J. B. Dubuisson (2000). "Ureteral injuries after laparoscopic hysterectomy." Hum Reprod **15**(3): 733-4.
- Chen, C. R., G. M. Buck, et al. (2001). "Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization." Am J Epidemiol **153**(1): 20-6.
- Chen, J. C., J. A. Moriarty, et al. (2000). "Prostate cancer: MR imaging and thermometry during microwave thermal ablation-initial experience." Radiology **214**(1): 290-7.
- Chen, L., D. Bouley, et al. (1999). "Study of focused ultrasound tissue damage using MRI and histology." J Magn Reson Imaging **10**(2): 146-53.
- Chen, L., D. M. Bouley, et al. (2001). "MRI study of immediate cell viability in focused ultrasound lesions in the rabbit brain." J Magn Reson Imaging **13**(1): 23-30.
- Chen, L., I. Rivens, et al. (1993). "Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound." Ultrasound Med Biol **19**(1): 67-74.
- Chen, L., G. ter Haar, et al. (1999). "Histological study of normal and tumor-bearing liver treated with focused ultrasound." Ultrasound Med Biol **25**(5): 847-56.
- Chiaffarino, F., F. Parazzini, et al. (1999). "Diet and uterine myomas." Obstet Gynecol **94**(3): 395-8.
- Chung, A. H., K. Hynynen, et al. (1996). "Optimization of spoiled gradient-echo phase imaging for in vivo localization of a focused ultrasound beam." Magn Reson Med **36**(5): 745-52.
- Chung, A. H., F. A. Jolesz, et al. (1999). "Thermal dosimetry of a focused ultrasound beam in vivo by magnetic resonance imaging." Med Phys **26**(9): 2017-26.
- Cline, H. E., J. F. Schenck, et al. (1992). "MR-guided focused ultrasound surgery." J Comput Assist Tomogr **16**(6): 956-65.
- Cline, H. E., J. F. Schenck, et al. (1993). "Magnetic resonance-guided thermal surgery." Magn Reson Med **30**(1): 98-106.
- Coleman, D. J., F. L. Lizzi, et al. (1985). "Therapeutic ultrasound in the treatment of glaucoma. II. Clinical applications." Ophthalmology **92**(3): 347-53.

- Common, A. A., E. J. Mocarski, et al. (2001). "Therapeutic failure of uterine fibroid embolization caused by underlying leiomyosarcoma." J Vasc Interv Radiol **12**(12): 1449-52.
- Coronado, G. D., L. M. Marshall, et al. (2000). "Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study." Obstet Gynecol **95**(5): 764-9.
- Coutinho, E. M., G. A. Boulanger, et al. (1986). "Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antiestrogen, antiprogesterone." Am J Obstet Gynecol **155**(4): 761-7.
- Cramer, S. F. and A. Patel (1990). "The frequency of uterine leiomyomas." Am J Clin Pathol **94**(4): 435-8.
- Damianou, C. and K. Hynynen (1993). "Focal spacing and near-field heating during pulsed high temperature ultrasound therapy." Ultrasound Med Biol **19**(9): 777-87.
- Darkazanli, A., K. Hynynen, et al. (1993). "On-line monitoring of ultrasonic surgery with MR imaging." J Magn Reson Imaging **3**(3): 509-14.
- Daum, D. R., N. B. Smith, et al. (1999). "In vivo demonstration of noninvasive thermal surgery of the liver and kidney using an ultrasonic phased array." Ultrasound Med Biol **25**(7): 1087-98.
- Day Baird, D., D. B. Dunson, et al. (2003). "High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence." Am J Obstet Gynecol **188**(1): 100-7.
- Debus, J., J. Spoo, et al. (1999). "Sonochemically induced radicals generated by pulsed high-energy ultrasound in vitro and in vivo." Ultrasound Med Biol **25**(2): 301-6.
- Dewey, W. C., L. E. Hopwood, et al. (1977). "Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation." Radiology **123**(2): 463-74.
- Donnez, J. and P. Jadoul (2002). "What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?" Hum Reprod **17**(6): 1424-30.
- Donnez, J., J. Squifflet, et al. (2000). "Laparoscopic myolysis." Hum Reprod Update **6**(6): 609-13.
- Dover, R. W., A. J. Ferrier, et al. (2000). "Sarcomas and the conservative management of uterine fibroids: a cause for concern?" Aust N Z J Obstet Gynaecol **40**(3): 308-12.
- Dubuisso, J. B., A. Fauconnier, et al. (2000). "Laparoscopic myomectomy: a current view." Hum Reprod Update **6**(6): 588-94.
- Dudiak, C. M., D. A. Turner, et al. (1988). "Uterine leiomyomas in the infertile patient: preoperative localization with MR imaging versus US and hysterosalpingography." Radiology **167**(3): 627-30.
- Egwuatu, V. E. (1989). "Fertility and fetal salvage among women with uterine leiomyomas in a Nigerian Teaching Hospital." Int J Fertil **34**(5): 341-6.
- Falcone, T. and M. A. Bedaiwy (2002). "Minimally invasive management of uterine fibroids." Curr Opin Obstet Gynecol **14**(4): 401-7.
- Fan, X. and K. Hynynen (1996). "A study of various parameters of spherically curved phased arrays for noninvasive ultrasound surgery." Phys Med Biol **41**(4): 591-608.
- Fauconnier, A., C. Chapron, et al. (2000). "Recurrence of leiomyomata after myomectomy." Hum Reprod Update **6**(6): 595-602.
- Felberbaum, R. E., U. Germer, et al. (1998). "Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix." Hum Reprod **13**(6): 1660-8.
- Fernandez, H., O. Kadoch, et al. (2001). "[Hysteroscopic resection of submucous myomas: long term results]." Ann Chir **126**(1): 58-64.
- Foldes, K., K. Hynynen, et al. (1999). "Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound synovectomy." Scand J Rheumatol **28**(4): 233-7.

- Fry, W. J. B., J. W.; Fry, F. J.; Brennan, J. F. (1955). "Ultrasonically produced localised selective lesions in the central nervous system." Am. J. Phys. Med. **34**: 413-423.
- Fry, W. J. F., F. J. (1960). "Fundamental neurological research and human neurosurgery using intense ultrasound." IRE Trans. Med. Electron **ME-7**: 166-181.
- Garcia, C. R. and R. W. Tureck (1984). "Submucosal leiomyomas and infertility." Fertil Steril **42**(1): 16-9.
- Gelet, A., J. Y. Chapelon, et al. (1999). "Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results." J Urol **161**(1): 156-62.
- Gelet, A., J. Y. Chapelon, et al. (2001). "Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome." Eur Urol **40**(2): 124-9.
- Gelet, A., J. Y. Chapelon, et al. (1993). "Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate." J Endourol **7**(3): 249-53.
- Gignoux, B. M., J. Y. Scoazec, et al. (2003). "[High intensity focused ultrasonic destruction of hepatic parenchyma]." Ann Chir **128**(1): 18-25.
- Golan, A. (1996). "GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids." Hum Reprod **11 Suppl 3**: 33-41.
- Goldberg, J., L. Pereira, et al. (2002). "Pregnancy after uterine artery embolization." Obstet Gynecol **100**(5 Pt 1): 869-72.
- Goldfarb, H. A. (2000). "Myoma coagulation (myolysis)." Obstet Gynecol Clin North Am **27**(2): 421-30.
- Goodwin, S. C. and W. J. Walker (1998). "Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids." Curr Opin Obstet Gynecol **10**(4): 315-20.
- Graham, S. J., L. Chen, et al. (1999). "Quantifying tissue damage due to focused ultrasound heating observed by MRI." Magn Reson Med **41**(2): 321-8.
- Gross, K. L. and C. C. Morton (2001). "Genetics and the development of fibroids." Clin Obstet Gynecol **44**(2): 335-49.
- Hall, A. S., M. V. Prior, et al. (1990). "Observation by MR imaging of in vivo temperature changes induced by radio frequency hyperthermia." J Comput Assist Tomogr **14**(3): 430-6.
- Hazle, J. D., C. J. Diederich, et al. (2002). "MRI-guided thermal therapy of transplanted tumors in the canine prostate using a directional transurethral ultrasound applicator." J Magn Reson Imaging **15**(4): 409-17.
- Hazle, J. D., R. J. Stafford, et al. (2002). "Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thermal therapy in experimental animal models: correlation of ablation volumes with pathology in rabbit muscle and VX2 tumors." J Magn Reson Imaging **15**(2): 185-94.
- Heim, S., M. Nilbert, et al. (1988). "A specific translocation, t(12;14)(q14-15;q23-24), characterizes a subgroup of uterine leiomyomas." Cancer Genet Cytogenet **32**(1): 13-7.
- Hindman, J. C. (1966). "Proton resonance shift of water in the gas and liquid states." J. Chem. Phys. **44**: 4582-92.
- Hricak, H., D. Tscholakoff, et al. (1986). "Uterine leiomyomas: correlation of MR, histopathologic findings, and symptoms." Radiology **158**(2): 385-91.
- Huber, P., J. Debus, et al. (1994). "In vivo detection of ultrasonically induced cavitation by a fibre-optic technique." Ultrasound Med Biol **20**(8): 811-25.
- Huber, P. E., J. W. Jenne, et al. (2001). "A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery." Cancer Res **61**(23): 8441-7.
- Hynynen, K., A. H. Chung, et al. (1996). "Potential adverse effects of high-intensity focused ultrasound exposure on blood vessels in vivo." Ultrasound Med Biol **22**(2): 193-201.

- Hynynen, K., V. Colucci, et al. (1996). "Noninvasive arterial occlusion using MRI-guided focused ultrasound." Ultrasound Med Biol **22**(8): 1071-7.
- Hynynen, K., C. Damianou, et al. (1993). "The feasibility of using MRI to monitor and guide noninvasive ultrasound surgery." Ultrasound Med Biol **19**(1): 91-2.
- Hynynen, K., C. A. Damianou, et al. (1995). "MR monitoring of focused ultrasonic surgery of renal cortex: experimental and simulation studies." J Magn Reson Imaging **5**(3): 259-66.
- Hynynen, K., A. Darkazanli, et al. (1993). "MRI-guided noninvasive ultrasound surgery." Med Phys **20**(1): 107-15.
- Hynynen, K., W. R. Freund, et al. (1996). "A clinical, noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method." Radiographics **16**(1): 185-95.
- Hynynen, K., N. McDannold, et al. (2001). "Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits." Radiology **220**(3): 640-6.
- Hynynen, K., O. Pomeroy, et al. (2001). "MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study." Radiology **219**(1): 176-85.
- Hynynen, K., N. I. Vykhodtseva, et al. (1997). "Thermal effects of focused ultrasound on the brain: determination with MR imaging." Radiology **204**(1): 247-53.
- Ishihara, Y., A. Calderon, et al. (1995). "A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift." Magn Reson Med **34**(6): 814-23.
- Kazmierczak, B., S. Bol, et al. (1996). "PAC clone containing the HMGI(Y) gene spans the breakpoint of a 6p21 translocation in a uterine leiomyoma cell line." Genes Chromosomes Cancer **17**(3): 191-3.
- Kjerulff, K. H., G. M. Guzinski, et al. (1993). "Hysterectomy and race." Obstet Gynecol **82**(5): 757-64.
- Kjerulff, K. H., P. Langenberg, et al. (1996). "Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis." J Reprod Med **41**(7): 483-90.
- Kjerulff, K. H., P. W. Langenberg, et al. (2000). "Effectiveness of hysterectomy." Obstet Gynecol **95**(3): 319-26.
- Kohrmann, K. U., M. S. Michel, et al. (2002). "High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature." J Urol **167**(6): 2397-403.
- Korneyi, J., T. Csermely, et al. (1986). "Two types of nuclear oestradiol binding sites in human myometrium and leiomyoma during the menstrual cycle." Exp Clin Endocrinol **87**(3): 256-64.
- Kuroda, K., A. H. Chung, et al. (1998). "Calibration of water proton chemical shift with temperature for noninvasive temperature imaging during focused ultrasound surgery." J Magn Reson Imaging **8**(1): 175-81.
- Law, P., W. M. Gedroyc, et al. (2000). "Magnetic resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine fibroids." J Magn Reson Imaging **12**(4): 565-70.
- Law, P. and L. Regan (2000). "Interstitial thermo-ablation under MRI guidance for the treatment of fibroids." Curr Opin Obstet Gynecol **12**(4): 277-82.
- Le Bihan, D., J. Delannoy, et al. (1989). "Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia." Radiology **171**(3): 853-7.
- Lee, B. S., E. A. Stewart, et al. (1998). "Interferon-alpha is a potent inhibitor of basic fibroblast growth factor-stimulated cell proliferation in human uterine cells." Am J Reprod Immunol **40**(1): 19-25.
- Lele, P. P. (1962). "A simple method for production of trackless focal lesions with focused ultrasound." J. Physiol. **160**: 494-512.
- Lele, P. P. (1967). "Production of deep focal lesions by focused ultrasound--current status." Ultrasonics **5**: 105-12.

- Linder, D. and S. M. Gartler (1965). "Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas." Science **150**(692): 67-9.
- Lumsden, M. A. (2002). "Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is best, when?" Hum Reprod **17**(2): 253-9.
- Luoto, R., J. Kaprio, et al. (2000). "Heritability and risk factors of uterine fibroids--the Finnish Twin Cohort study." Maturitas **37**(1): 15-26.
- Lutz, N. W., A. C. Kuesel, et al. (1993). "A ¹H-NMR method for determining temperature in cell culture perfusion systems." Magn Reson Med **29**(1): 113-8.
- Lynn, J. G. P., T. J. (1944). "Histological and cerebral lesions produced by focused ultrasound." Am. J. Pathol. **20**: 637-649.
- Lynn, J. G. Z., R. L.; Chick, A. J.; Miller, A. F. (1942). "A new method for a new generation and use of focused ultrasound in experimental biology." J. Gen. Physiol. **26**: 179-193.
- Madersbacher, S., C. Kratzik, et al. (1997). "Prostatic tissue ablation by transrectal high intensity focused ultrasound: histological impact and clinical application." Ultrason Sonochem **4**(2): 175-9.
- Madersbacher, S., C. Kratzik, et al. (1998). "Transcutaneous high-intensity focused ultrasound and irradiation: an organ-preserving treatment of cancer in a solitary testis." Eur Urol **33**(2): 195-201.
- Madersbacher, S., M. Pedevilla, et al. (1995). "Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo." Cancer Res **55**(15): 3346-51.
- Madio, D. P., P. van Gelderen, et al. (1998). "On the feasibility of MRI-guided focused ultrasound for local induction of gene expression." J Magn Reson Imaging **8**(1): 101-4.
- Mangrulkar, R. S., M. Ono, et al. (1995). "Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium." Biol Reprod **53**(3): 636-46.
- Marshall, L. M., D. Spiegelman, et al. (1997). "Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race." Obstet Gynecol **90**(6): 967-73.
- Marshall, L. M., D. Spiegelman, et al. (1998). "A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata." Fertil Steril **70**(3): 432-9.
- Marshall, L. M., D. Spiegelman, et al. (1998). "Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking." Epidemiology **9**(5): 511-7.
- Mashal, R. D., M. L. Fejzo, et al. (1994). "Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata." Genes Chromosomes Cancer **11**(1): 1-6.
- Matta, W. H., R. W. Shaw, et al. (1989). "Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin." Br J Obstet Gynaecol **96**(2): 200-6.
- McCarthy, S. (1990). "Gynecologic applications of MRI." Crit Rev Diagn Imaging **31**(2): 263-81.
- McDannold, K. Hynynen, et al. (1998). "MRI evaluation of thermal ablation of tumors with focused ultrasound." J Magn Reson Imaging **8**(1): 91-100.
- McDannold, N., K. Hynynen, et al. (2001). "MRI monitoring of the thermal ablation of tissue: effects of long exposure times." J Magn Reson Imaging **13**(3): 421-7.
- McDannold, N. J., F. A. Jolesz, et al. (1999). "Determination of the optimal delay between sonications during focused ultrasound surgery in rabbits by using MR imaging to monitor thermal buildup in vivo." Radiology **211**(2): 419-26.

- McDannold, N. J., R. L. King, et al. (2000). "Usefulness of MR imaging-derived thermometry and dosimetry in determining the threshold for tissue damage induced by thermal surgery in rabbits." Radiology **216**(2): 517-23.
- Minakuchi, K., N. Kawamura, et al. (1999). "Remarkable and persistent shrinkage of uterine leiomyoma associated with interferon alfa treatment for hepatitis." Lancet **353**(9170): 2127-8.
- Mumtaz, H., M. A. Hall-Craggs, et al. (1996). "Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation." Radiology **200**(3): 651-8.
- Myers, E. R., M. D. Barber, et al. (2002). "Management of uterine leiomyomata: what do we really know?" Obstet Gynecol **100**(1): 8-17.
- Nezhat, F. R., M. Roemisch, et al. (1998). "Recurrence rate after laparoscopic myomectomy." J Am Assoc Gynecol Laparosc **5**(3): 237-40.
- Nikolic, B., J. B. Spies, et al. (2000). "Patient radiation dose associated with uterine artery embolization." Radiology **214**(1): 121-5.
- Nilbert, M., S. Heim, et al. (1990). "Characteristic chromosome abnormalities, including rearrangements of 6p, del(7q), +12, and t(12;14), in 44 uterine leiomyomas." Hum Genet **85**(6): 605-11.
- Overgaard, J. (1989). "The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **16**(3): 535-49.
- Palussiere, J., R. Salomir, et al. (2003). "Feasibility of MR-guided focused ultrasound with real-time temperature mapping and continuous sonication for ablation of VX2 carcinoma in rabbit thigh." Magn Reson Med **49**(1): 89-98.
- Parazzini, F., E. Negri, et al. (1996). "Reproductive factors and risk of uterine fibroids." Epidemiology **7**(4): 440-2.
- Parazzini, F., E. Negri, et al. (1992). "Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids." Obstet Gynecol **79**(3): 430-3.
- Parker, D. L. (1984). "Applications of NMR imaging in hyperthermia: an evaluation of the potential for localized tissue heating and noninvasive temperature monitoring." IEEE Trans Biomed Eng **31**(1): 161-7.
- Paterson, R. F., E. Barret, et al. (2003). "Laparoscopic partial kidney ablation with high intensity focused ultrasound." J Urol **169**(1): 347-51.
- Peters, R. D., R. S. Hinks, et al. (1998). "Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry." Magn Reson Med **40**(3): 454-9.
- Poliachik, S. L., W. L. Chandler, et al. (1999). "Effect of high-intensity focused ultrasound on whole blood with and without microbubble contrast agent." Ultrasound Med Biol **25**(6): 991-8.
- Pollow, K., G. Sinnecker, et al. (1978). "In vitro conversion of estradiol-17beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma." J Clin Chem Clin Biochem **16**(9): 493-502.
- Pron, G., M. Cohen, et al. (2003). "The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life." Fertil Steril **79**(1): 112-9.
- Pron, G., E. Mocarski, et al. (2003). "Hysterectomy for complications after uterine artery embolization for leiomyoma: results of a Canadian multicenter clinical trial." J Am Assoc Gynecol Laparosc **10**(1): 99-106.
- Quesson, B., J. A. de Zwart, et al. (2000). "Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy." J Magn Reson Imaging **12**(4): 525-33.
- Ravina, J. H., D. Herbreteau, et al. (1995). "Arterial embolisation to treat uterine myomata." Lancet **346**(8976): 671-2.

- Reissmann, T., R. Felberbaum, et al. (1995). "Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview." Hum Reprod **10**(8): 1974-81.
- Rice, J. P., H. H. Kay, et al. (1989). "The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy." Am J Obstet Gynecol **160**(5 Pt 1): 1212-6.
- Roberts, W. W., E. J. Wright, et al. (2002). "High-intensity focused ultrasound ablation of the epididymis in a canine model: a potential alternative to vasectomy." J Endourol **16**(8): 621-5.
- Rosenfeld, D. L. (1986). "Abdominal myomectomy for otherwise unexplained infertility." Fertil Steril **46**(2): 328-30.
- Ross, R. K., M. C. Pike, et al. (1986). "Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives." Br Med J (Clin Res Ed) **293**(6543): 359-62.
- Rouzi, A. A., A. I. Al-Noury, et al. (2001). "Abdominal myomectomy versus abdominal hysterectomy for symptomatic and big uterine fibroids." Saudi Med J **22**(11): 984-6.
- Rowland, I. J., I. Rivens, et al. (1997). "MRI study of hepatic tumours following high intensity focused ultrasound surgery." Br J Radiol **70**: 144-53.
- Samadi, A. R., N. C. Lee, et al. (1996). "Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study." Am J Public Health **86**(6): 858-62.
- Sapareto, S. A. and W. C. Dewey (1984). "Thermal dose determination in cancer therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **10**(6): 787-800.
- Sawin, S. W., N. D. Pilevsky, et al. (2000). "Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas." Am J Obstet Gynecol **183**(6): 1448-55.
- Schoenberg Fejzo, M., H. R. Ashar, et al. (1996). "Translocation breakpoints upstream of the HMGIC gene in uterine leiomyomata suggest dysregulation of this gene by a mechanism different from that in lipomas." Genes Chromosomes Cancer **17**(1): 1-6.
- Schwartz, L. B., M. P. Diamond, et al. (1993). "Leiomyosarcomas: clinical presentation." Am J Obstet Gynecol **168**(1 Pt 1): 180-3.
- Schwartz, L. B., M. Zawin, et al. (1998). "Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata?" Fertil Steril **70**(3): 580-7.
- Sengupta, B. S., H. H. Wynter, et al. (1978). "Myomectomy in infertile Jamaican women." Int J Gynaecol Obstet **15**(5): 397-9.
- Seracchioli, R., S. Rossi, et al. (2000). "Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy." Hum Reprod **15**(12): 2663-8.
- Seracchioli, R., S. Venturoli, et al. (2002). "Total laparoscopic hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in the presence of a large uterus." J Am Assoc Gynecol Laparosc **9**(3): 333-8.
- Silverberg SG, K. R. (1991). "Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease." Atlas of Tumor Pathology, third series, fascicle 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology: 113-151.
- Silverman, R. H., B. Vogelsang, et al. (1991). "Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma." Am J Ophthalmol **111**(3): 327-37.
- Skehan, S. J., D. E. Malone, et al. (2000). "Sedation and analgesia in adult patients: evaluation of a staged-dose system based on body weight for use in abdominal interventional radiology." Radiology **216**(3): 653-9.
- Smith, N. B., J. M. Temkin, et al. (2001). "Thermal effects of focused ultrasound energy on bone tissue." Ultrasound Med Biol **27**(10): 1427-33.
- Spellacy, W. N., W. J. Le Maire, et al. (1972). "Plasma growth hormone and estradiol levels in women with uterine myomas." Obstet Gynecol **40**(6): 829-34.

- Spies, J. B., A. Spector, et al. (2002). "Complications after uterine artery embolization for leiomyomas." Obstet Gynecol **100**(5 Pt 1): 873-80.
- Spooner, J. B. (1977). "Classification of side-effects to danazol therapy." J Int Med Res **5 Suppl 3**: 15-7.
- Stewart, E. A. (2001). "Uterine fibroids." Lancet **357**(9252): 293-8.
- Stewart, E. A., A. J. Friedman, et al. (1994). "Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle." J Clin Endocrinol Metab **79**(3): 900-6.
- Sun, J. and K. Hynynen (1998). "Focusing of therapeutic ultrasound through a human skull: a numerical study." J Acoust Soc Am **104**(3 Pt 1): 1705-15.
- Sun, J. and K. Hynynen (1999). "The potential of transskull ultrasound therapy and surgery using the maximum available skull surface area." J Acoust Soc Am **105**(4): 2519-27.
- Tamaya, T., J. Fujimoto, et al. (1985). "Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium." Acta Obstet Gynecol Scand **64**(4): 307-9.
- Tempany, C. M., E. A. Stewart, et al. (2003). "MR Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Leiomyomas: A Feasibility Study." Radiology **226**(3): 897-905.
- Vaezy, S., R. Martin, et al. (2001). "High intensity focused ultrasound: a method of hemostasis." Echocardiography **18**(4): 309-15.
- Vallancien, G., E. Chartier-Kastler, et al. (1993). "Focused extracorporeal pyrotherapy." Eur Urol **23 Suppl 1**: 48-52.
- Valtot, F., J. Kopel, et al. (1989). "Treatment of glaucoma with high intensity focused ultrasound." Int Ophthalmol **13**(1-2): 167-70.
- Valtot, F., J. Kopel, et al. (1992). "Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma." Bull Soc Belge Ophtalmol **244**: 181-6.
- Valtot, F., J. Kopel, et al. (1995). "[Treatment of refractory glaucoma with high density focused ultrasonics]." J Fr Ophtalmol **18**(1): 3-12.
- Vashisht, A., J. Studd, et al. (1999). "Fatal septicaemia after fibroid embolisation." Lancet **354**(9175): 307-8.
- Vaughan, M. G., G. R. ter Haar, et al. (1994). "Minimally invasive cancer surgery using focused ultrasound: a pre-clinical, normal tissue study." Br J Radiol **67**(795): 267-74.
- Vimeux, F. C., J. A. De Zwart, et al. (1999). "Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry." Invest Radiol **34**(3): 190-3.
- Visioli, A. G., I. H. Rivens, et al. (1999). "Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using focused ultrasound in the treatment of localised tumours." Eur J Ultrasound **9**(1): 11-8.
- Vykhodtseva, N., V. Sorrentino, et al. (2000). "MRI detection of the thermal effects of focused ultrasound on the brain." Ultrasound Med Biol **26**(5): 871-80.
- Walker, C. L., K. D. Burroughs, et al. (2000). "Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma." J Soc Gynecol Investig **7**(4): 249-56.
- Wang, X. and J. Sun (2002). "High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma." Chin Med J (Engl) **115**(9): 1332-5.
- Warwick, R. and J. Pond (1968). "Trackless lesions in nervous tissues produced by high intensity focused ultrasound (high-frequency mechanical waves)." J Anat **102**(3): 387-405.
- Wilcox, L. S., L. M. Koonin, et al. (1994). "Hysterectomy in the United States, 1988-1990." Obstet Gynecol **83**(4): 549-55.
- Wilson, E. A., F. Yang, et al. (1980). "Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues." Obstet Gynecol **55**(1): 20-4.

- Wlodarczyk, W., R. Boroschewski, et al. (1998). "Three-dimensional monitoring of small temperature changes for therapeutic hyperthermia using MR." J Magn Reson Imaging **8**(1): 165-74.
- Wlodarczyk, W., M. Hentschel, et al. (1999). "Comparison of four magnetic resonance methods for mapping small temperature changes." Phys Med Biol **44**(2): 607-24.
- Yen, Y. K., W. M. Liu, et al. (2001). "Addition of laparoscopic uterine nerve ablation to laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels for women with uterine myomas and dysmenorrhea." J Am Assoc Gynecol Laparosc **8**(4): 573-8.
- Zawin, M., S. McCarthy, et al. (1990). "High-field MRI and US evaluation of the pelvis in women with leiomyomas." Magn Reson Imaging **8**(4): 371-6.
- Zhang, Y., T. V. Samulski, et al. (1992). "On the accuracy of noninvasive thermometry using molecular diffusion magnetic resonance imaging." Int J Hyperthermia **8**(2): 263-74.
- Zimmer, J. E., K. Hynynen, et al. (1995). "The feasibility of using ultrasound for cardiac ablation." IEEE Trans Biomed Eng **42**(9): 891-7.

Danksagung

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J.W. Oestmann für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit, die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Doktorarbeit. Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. T. Ehrenstein für seine Hilfe und kenntnisreichen Anregungen, sowie Frau Susanne Hengst für die Unterstützung und dem gesamten HIFUS Team für die sehr freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe danken.

Herzlicher Dank gebührt auch dem Betreuer der Studie von gynäkologischer Seite Herrn PD Dr. med. M. David und der Pathologin Frau Dr. med. C. Radke für ihre Hilfe und fachkundige Unterstützung. Frau Dr. med. Radke hat freundlicher Weise die makroskopischen Abbildungen zur Verfügung gestellt und mir bei der Erstellung der mikroskopischen Bilder hilfreich zur Seite gestanden. Auch möchte ich den Mitarbeitern der Firma Insightec für Ihre Arbeit zur Realisierung der Behandlungen danken. Dank gilt auch den Mitarbeitern des Biomedizinischen Institutes, die bei Fragen zur Statistik hilfreiche Anregungen gaben.

Außerdem will ich es nicht versäumen meiner Familie und meinen Freunden für ihre emotionale Unterstützung und ihre aufmunternden Worte zu danken.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit bestätige ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt zu haben.

Ich habe noch an keiner anderen Stelle oder zu einem anderen Zeitpunkt ein Promotionsverfahren beantragt.

Curriculum Vitae

Name: Linda Schuster
Geburtstag: 27.12.1978
in: Freital, Sachsen
Eltern: Wolfgang Schuster
Cornelia Schuster
Bruder: Martin Schuster

Schullaufbahn

| | | | |
|--------------------|--------------------|-----|----------------------|
| Einschulung: | 1985 | in: | Kreischa |
| Gymnasium: | 1991-1995 | in: | Freital |
| Auslandsschuljahr: | 1995/1996 | in: | South Carolina, USA |
| Abitur: | 1996-1998 | in: | Dresden |
| Au-Pair: | 1998 bis März 1999 | in: | St. Lary, Frankreich |

Studium

Immatrikulation: April 1999 an: Humboldt-Universität Berlin

Prüfungen:

| | | |
|--------------------------|--------------|---------------------------------|
| 1. Ärztliche Vorprüfung: | März 2001 | |
| 1. Staatsexamen: | März 2002 | |
| 2. Staatsexamen: | August 2004 | |
| 3. Staatsexamen: | Oktober 2005 | an: Humboldt-Universität Berlin |

Auslandssemester: Sept. 2003 bis März 2004 am: Karolinska Institut,
Stockholm, Schweden

Praktisches Jahr:

| | | |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 1. Tertial (Innere Medizin) | Oktober 2004-Februar 2005 | im: BWK Berlin |
| 2. Tertial (Augenheilkunde) | März 2005-Mai 2005 | im: Universitätsspital Basel |
| 3. Tertial (Chirurgie) | Juni 2005-September 2005 | im: BWK Berlin |

Berlin, 10.12.2005

Publikation

Ehrenstein T, M. David, L. Schuster, C. Radke, J.W. Oestmann (2002): „Ultraschallbasierte, MRT-gesteuerte Thermoablation von Uterusmyomen - erste Erfahrungen mit einer neuen, nichtinvasiven Behandlungsmethode“. Geburtsh Frauenheilk **62**: 986-990